

**ÜBER DEN THERAPEUTISCHEN EINFLUSS
VON DIGITALISGLYKOSIDEN AUF
VENTRIKULÄRE RHYTHMUSSTÖRUNGEN**

ISRAEL BRIEF

1986

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT-MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

ÜBER DEN THERAPEUTISCHEN EINFLUSS
VON DIGITALISGLYKOSIDEN
AUF VENTRIKULÄRE
RHYTHMUSSTÖRUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Israel Brief

aus

München

1936

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Theisen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.6.1986

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. E. Theisen
für die freundliche Überlassung des Themas dieser
Dissertation danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. W. Meister,
der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meinen Eltern
Moshe und Judith

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	4
I Ventrikuläre Rhythmusstörungen	4
a) Relevanz ventrikulärer Rhythmusstörungen	4
b) Einteilung ventrikulärer Rhythmusstörungen	6
II Therapeutische Wirkung der Digitalisglykoside bei ventrikulären Rhythmusstörungen	7
 B) Methoden und Patienten	 11
I Versuchsablauf	11
II Datenerhebung	12
III Kriterien der Besserung oder Verschlechterung	14
IV Kriterien zur Beurteilung der Herzinsuffizienz	16
V Patientenauswahl	17
VI Einschleusungsmodus	18
VII Risiken für den Patienten	19

C) Ergebnisse und Auswertung	20
I Patientengut	20
II Auswertung	22
a) Änderung des Lowngrades	22
b) Wilcoxontest für Paardifferenzen	30
- Wilcoxontest mit den VES-Zahlen	30
- Wilcoxontest mit den Coupletzahlen	36
c) Vorzeichentest für die ventrikulären Tachykardien	38
d) Bewertung der individuellen Änderungen	40
e) Vergleich klinischer Daten	44
- VES-Zahlen als Gruppenkriterium	45
- Coupletzahlen als Gruppenkriterium	47
- VT-Zahl als Gruppenkriterium	49
- Lowngrad als Gruppenkriterium	51
D) Diskussion	55
I Theoretische Grundlagen	55
1) Genese ventrikulärer Rhythmusstörungen	55
2) Digitalisglykoside und ven- trikuläre Rhythmusstörungen	62
a) Ventrikuläre Rhythmusstörungen als Nebenwirkung	62
b) Therapeutische Wirkung von Digitalis bei ventrikulären Rhythmusstörungen	65
II Methoden	67
III Diskussion der Ergebnisse	69

E) Zusammenfassung	72
1) Theoretische Hintergründe	72
2) Ziel der Studie	73
3) Methoden	73
4) Ergebnisse	74
F) Anhang	75
G) Literaturverzeichnis	77

A) EINLEITUNG

I) VENTRIKULÄRE RHYTHMUSSTÖRUNGEN

a) Relevanz ventrikulärer Herzrhythmusstörungen:

Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen zählen mit zu den häufigsten Herzrhythmusstörungen. Beide werden sowohl bei herzkranken Patienten, wie auch beim Gesunden beobachtet (31,52). Hierbei wird den supraventrikulären Extrasystolen, solange sie symptomlos bleiben, im allgemeinen relativ wenig Aufmerksamkeit geschenkt (52,55). Während dies auch bei nur vereinzelt ventrikulären Extrasystolen der Fall ist, wird dem Auftreten komplexerer ventrikulärer Rhythmusstörungen, wie Couplets und ventrikulären Tachykardien, besonders bei zusätzlich bekannter Herzerkrankung, grössere Beachtung geschenkt. Das Vorkommen von ventrikulären Tachykardien, sowie der vorzeitige Einfall einer Extrasystole während der vulnerablen Phase der vorhergehenden Erregung (R-on-T-Phänomen), wird als hochpathologischer Zustand angesehen und steht in enger Beziehung zum akuten Herztod (1,7, 30,32,35,51).

Eine Erklärung hierfür bestände in der Möglichkeit des Überganges in beziehungsweise Auslösens von Kammerflattern und -flimmern (31,51). Diese Arrhythmien führen, da keine effektive Ventrikelkontraktion mehr stattfindet und damit die Blutzirkulation stillsteht, ohne sofortige Behandlung oder Spontanrückbildung zum Tod (52).

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt beim Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen besteht in der häufig durch sie verursachten Einschränkung der Ventikelfunktion.

Kardiale Rhythmusstörungen sind oft Grund für die Dekompensation einer vorbestehenden, aber ohne Rhythmusstörungen noch kompensierten Herzerkrankung (52).

Als ursächlich für die Funktionseinschränkung der Ventrikel sind bei ventrikulären Rhythmusstörungen die folgenden drei Mechanismen anzusehen:

- a) Tachyarrhythmien verkürzen die Diastolen. Dies bedeutet eine Verkürzung der Zeitspanne, die zur Füllung der Ventrikel zur Verfügung steht.
- b) Da die ventrikulären Rhythmusstörungen meist auch mit einer abnormalen intraventrikulären Erregungsleitung vergesellschaftet sind, wird das Zusammenspiel der einzelnen Ventrikelabschnitte bei der Kontraktion durch den Verlust der normalen Synchronisierung behindert.
- c) Die Ventrikelkontraktionen sind bei ventrikulären Rhythmusstörungen häufig nicht mit den Vorhofaktionen koordiniert. Dies führt zu einem Verlust der zusätzlichen Ventrikelfüllung durch die Vorhofkontraktion. Die Vorhöfe pumpen gewissermaßen gegen die während der Ventrikelsystole geschlossene Mitral- beziehungsweise Trikuspidalklappe. Es folgt eine Erhöhung des Vorhofdruckes, sowie ein Rückstau im venösen Gefäßsystem.

b)Einteilung ventrikulärer Rhythmusstörungen

Um eine Abschätzung des Schweregrades, sowie der Therapiebedürftigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen zu ermöglichen, wird eine Einteilung nach Registrierung eines Langzeit-EKG's über 24 Stunden oder einer Ergometrie vorgenommen. Hierbei orientiert man sich heute im allgemeinen an der folgenden, ursprünglich von Jelinek, Lohrbauer und Lown (24) veröffentlichten Tabelle:

Klassifizierung ventrikulärer Arrhythmien nach Lown (22)

	24-Stunden-EKG	Ergometrie
Grad 0	Keine Arrhythmie	Keine Arrhythmie
Grad 1	Isolierte unifokale VES <30/Std. oder 1/min.	Isolierte unifokale VES <3/min.
Grad 2	Isolierte unifokale VES >30/Std. oder 1/min.	Isolierte unifokale VES >2/min.
Grad 3	Polymorphe VES	Polymorphe VES
Grad 4	a) Couplets b) ventr. Tachykardie	a) Couplets b) ventr. Tachykardie
Grad 5	Frühzeitige VES R-auf-T-Phänomen	Frühzeitige VES R-auf-T-Phänomen

Tab.1: Lown-Graduierung

Bei Patienten, deren Arrhythmie einem Lown-Grad von 4 oder 5 entspricht, welche als besonders bedrohlich gelten (55), bei Herzkranken auch bei Grad 3, wird man im allgemeinen den Versuch einer antiarrhythmischen Therapie unternehmen. Neben dem Lown-Grad ist aber auch die Klinik des Patienten, speziell das Vorhandensein einer Ventrikelfunktionsstörung, über den Einsatz von Antiarrhythmika entscheidend(55).

II) Therapeutische Wirkung von Digitalisglykosiden bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen:

Trotz der möglichen Auslösung ventrikulärer Rhythmusstörungen durch Digitalisglykoside wurden in letzter Zeit vermehrt Studien veröffentlicht, die auf den möglichen Einsatz der Digitalisglykoside gerade auch bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen hinweisen (4,19,33). Als Erklärung für diesen therapeutischen Effekt werden einerseits die Besserung einer eventuell vorliegenden Herzinsuffizienz (45), andererseits die vagomimetischen Effekte der Digitalisglykoside herangezogen (8,17,42,43,56). Hierauf wird in der Diskussion dieser Studie noch genauer eingegangen.

Die von B. Lown et al. veröffentlichte Studie zu diesem Thema (33) ist die bekannteste und meist zitierte. Auch er vertritt darin die Meinung, daß der therapeutische Effekt der Digitalisglykoside bei ventrikulären Rhythmusstörungen auf deren vagomimetische Wirkung zurückzuführen sei.

In dieser Studie wurden 142 Patienten mit häufigen ventrikulären Extrasystolen ($> 1/\text{min}$) bezüglich der therapeutischen Wirkung einer akuten Digitalisierung mit Acetylstrophantin untersucht. Bei 86 Patienten (61%) war in der Vorgeschichte eine Linksherzinsuffizienz nachgewiesen worden; 98 Patienten (69%) standen unter Digitalis-medikation (meist Digoxin). Als Ergebnis wurde eine zahlen- und schweregradmäßige Besserung der ventrikulären Extrasystolie bei 65 Patienten (46%), ein Gleichbleiben bei 37 Patienten (26%), sowie eine Verschlechterung bei 40 Patienten (28%) festgestellt. Bei diesen Berechnungen wurde eine zahlenmäßige Reduktion der ventrikulären Extrasystolen um 50% oder mehr als Kriterium für eine Besserung verwendet. Was die zugrundeliegende Herzerkrankung, das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, den Gebrauch von Diuretika, sowie den Serum-Kaliumspiegel angeht, konnten keine Unterschiede zwischen diesen drei Gruppen festgestellt werden.

Diese Studie hat jedoch wesentliche Nachteile und Fehlerquellen:

Kurz vor Verabreichung des Acetylstrophantins wurden andere Antiarrhythmika abgesetzt. So beispielsweise Lidocain nur 60 Minuten, Quinidin und Procainamid nur 6 Stunden vor der Testung. Es stellt sich daher die Frage, ob eine Änderung der Extrasystolenfrequenz wirklich auf der Digitaliswirkung beruht, oder ob möglicherweise das Absetzen der jeweiligen Antiarrhythmika hierfür verantwortlich ist.

Die einzelnen EKGs wurden nur über eine Zeitspanne von circa 30-60 Minuten aufgezeichnet. Nach Winkle (58) und Morganroth (40) ist aber bei derart kurzer EKG-Registrierung die Spontanvariabilität viel zu groß, um eine Aussage über den Therapieeffekt eines Medikamentes machen zu können. Selbst bei längerer Aufzeichnung ist die von Lown gewählte 50%-Schwelle als Bewertungskriterium fragwürdig.

Als letztes ist noch zu erwähnen, daß die Studie nur den akuten Effekt einer Digitalisierung betrachtet, damit aber noch keine Aussage über die Wirkung einer Langzeittherapie mit Digitalis auf ventrikuläre Rhythmusstörungen möglich ist.

Absicht der vorliegenden Studie ist es, die antiarrhythmische Digitaliswirkung auf den menschlichen Ventrikel bei langzeitiger, nicht-akuter Digitalisierung mit Digoxin zu überprüfen und nach dem Vorhandensein - Nichtvorhandensein einer Herzinsuffizienz zu differenzieren. Während der Versuchszeit wurde nach Möglichkeit die Medikation, speziell die Antiarrhythmika betreffend, nicht verändert. Hierdurch kann eine Änderung der Arrhythmie mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Digitalisierung bezogen werden. Als möglicherweise eine Arrhythmie beeinflussende Faktoren wurden auch das Serumkalium und bei einigen Patienten das Serummagnesium überwacht. Die Kontroll-EKGs wurden über 24 Stunden aufgezeichnet, um den Einfluß der Spontanvariabilität von Stunde zu Stunde zu reduzieren. Weiterhin werden nicht nur eine Reduktion von über 50%, sondern auch weitere,

strengere Kriterien im Vergleich herangezogen, um die antiarrhythmische Wirkung der Digitalisglykoside zu bewerten. Die Veröffentlichungen von Winkle (58), Sami (47) und Morganroth (40) zu diesem Thema werden hierbei berücksichtigt.

B) METHODEN UND PATIENTEN

I) VERSUCHSABLAUF

Um den Einfluß der Digitalisglykoside auf ventrikuläre Rhythmusstörungen feststellen zu können, wurden sowohl Ansetzversuche als auch Absetzversuche unternommen. Die Ansetz-, wie auch die Absetzversuche wurden dabei, von einigen Ausnahmen abgesehen, in der Regel stationär durchgeführt. Die jeweiligen Versuche waren folgendermaßen aufgegliedert:

Ansetzversuch:

- Erste Datenerhebung im nicht beziehungsweise eindeutig unterdigitalisierten Zustand. Als unterdigitalisiert wurden Patienten mit einem Digitalisserumspiegel unter 0.4 nMol/l angesehen.
- Mittelschnelle Aufsättigung (z.B. $3 \times 0.25 \text{ mg Digoxin /d}$ über 3 Tage, dann $0.25 \text{ mg Digoxin /d}$). Hierbei unveränderte Beibehaltung eventueller Begleittherapien, um einen Einfluß durch andere Medikationsänderungen auszuschließen.
- Zweite Datenerhebung 4-7 (oder mehr) Tage später.

Absetzversuch:

- Erste Datenerhebung bei Patienten im bereits digitalisierten Zustand.

- Absetzen der jeweiligen Digitalismedikation, bei unveränderter Beibehaltung eventueller Begleittherapien.
- Zweite Datenerhebung, unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von Digoxin nach frühestens einer Woche.

Wahl des Digitalisglykosides:

Da die Objektivierung der Digitalistherapie mit Hilfe der Digoxinserumkonzentrationsmessung eine wesentliche Rolle im Rahmen dieser Studie spielt, kommen in erster Linie reine Digoxinpräparate (z.B. Lanicor), sowie Acetyldigoxin- und Methyl Digoxinpräparate (z.B. Novodigal bzw. Lanitop) in Frage.

II) DATENERHEBUNG

Die Datenerhebung bestand aus:

- Einer gezielten Befragung des Patienten bezüglich der kardialen Symptomatik. Gefragt wurde insbesondere nach Ödemen, Palpitationen, Dyspnoe, Orthopnoe und Angina pectoris-beschwerden
- Einer klinischen Untersuchung des Patienten, insbesondere die Symptome einer Herzinsuffizienz betreffend. Hierbei wurden die folgenden Befunde erfaßt: Blutdruck, Puls, Jugularvenendruck, Ödeme, Gewicht, Lebergröße, sowie Herz- und Lungenauskultation.
- Einem Ruhe-EKG, mit den Extremitätenableitungen I-III nach Einthoven, aVR, aVL, aVF nach Goldberger und den Brustwandableitungen V1-V6 nach Wilson.

- Den folgenden laborchemischen Daten: Digitalisserumspiegel (Bestimmung mittels Radio-Immuno-Assay), Serumphosphat, Serumkreatinin, sowie Na, K, g-GT und bei einigen Patienten auch Ca und Mg im Serum.
- Einem Thoraxröntgenbild zur Beurteilung der Herzinsuffizienz anhand Herzgröße und Lungengefäßzeichnung.
- Der Registrierung eines 24-h-Langzeit-EKGs.

Um eine objektive quantitative als auch qualitative Einstufung der Arrhythmie der betreffenden Patienten vor und nach Digitalisierung zu ermöglichen, wurden Langzeit-EKGs registriert und analysiert (20). Unter Berücksichtigung der beträchtlichen tageszeitlichen Schwankungen der Frequenz ventrikulärer Extrasystolen (58) wurden die Ableitungen über jeweils ca. 24 Stunden vorgenommen. Auf die Kritik auch gegenüber der Ableitung über 24 Stunden (40,47,58) wird später noch genauer eingegangen. Sie wird bei der Analyse und Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt.

Für die Aufzeichnung der Langzeit-EKGs wurden kleine, tragbare Kassettenbandgeräte verwendet, die den Patienten nicht wesentlich in seiner Bewegungsfreiheit einschränkten. Über vier, am Thorax des Patienten angebrachte Elektroden wurden zwei verschiedene Ableitungen aufgezeichnet, die eine gegenseitige Kontrolle bei etwaigen Artefakten ermöglichen. Die Auswertung der Kassettenbänder erfolgte mit Hilfe der Pathfinder-II Wiedergabe Einheit und des Pathfinder-II Analysegerätes der Firma Reynolds. Nach entsprechender Einstellung einer Triggerschwelle und Vorgabe eines Normalkomplexes werden ausgewählte Abweichungen der QRS-Komplexform und -frequenz, sowie ein vorzeitiger

- Einfall durch das Analysegerät erkannt und registriert. Bei Bedarf werden die entsprechenden Ereignisse auf einem Oszilloskopschirm festgehalten und auf Wunsch zur späteren Dokumentation ausgedruckt. Durch die Darstellung des jeweiligen als abnorm erkannten Ereignisses auf dem Oszilloskopschirm ist gleichzeitig eine Kontrollmöglichkeit über die Genauigkeit des Analysevorganges gegeben. Der Ausdruck der Ergebnisse im Anhang beinhaltet eine stündliche, wie auch über den gesamten Analysezeitraum aufgerechnete Angabe der Herzfrequenz, Extrasystolenzahl, Coupletzahl etc.
- Soweit im Rahmen der übrigen klinischen Diagnostik durchgeführt, wurden weitere Untersuchungen, wie Herzkatheterisierungen und die Isotopenventrikulographie bei der Datenerhebung und Herzinsuffizienzbestimmung, berücksichtigt.

III) KRITERIEN DER BESSERUNG ODER VERSCHLECHTERUNG VENTRIKULÄRER RHYTHMUSSTÖRUNGEN

Um eine Auswertung der Ergebnisse zu ermöglichen, sind zunächst Kriterien zur Bewertung einer Besserung beziehungsweise Verschlechterung der Rhythmusstörungen nötig. Hier bestehen jedoch beträchtliche Kontroversen zwischen verschiedenen Autoren. So stellte Winkle (58) fest, daß bei 5.5-stündiger EKG-Registrierung die Spontanvariabilität der Extrasystolenfrequenz eines individuellen Patienten so groß ist, daß die Bewertung einer antiarrhythmischen Therapie mit dem Besserungskriterium "50% Reduktion" sehr problematisch,

wenn nicht unmöglich ist. Besser jedoch sei eine Bewertung möglich bei Betrachtung der "Gruppen-response", da sich so der zufällige Fehler der zahlenmäßigen Abweichungen nach unten und oben statistisch eliminiert. Morganroth (40) geht soweit, bei Aufzeichnung zweier Langzeit-EKGs über 24 Stunden eine Reduktion der Extrasystolenzahl um mehr als 83% zu fordern, um eine Aussage über die Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie machen zu können. Sami kam in einem 1980 publizierten Artikel (47) zu dem Ergebnis, daß nicht, wie Morganroth errechnete, 83%, sondern in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der ventrikulären Extrasystolen 65% bis 95% Reduktion in der Frequenz ventrikulärer Extrasystolen nötig seien, um mit zwei 24-h-EKGs eine antiarrhythmische Therapie beurteilen zu können. Lown benutzte in der eingangs erwähnten Studie (33) eine 50% Reduktion der Extrasystolenzahl unter Therapie als Kriterium für eine Besserung der Arrhythmie. Eine neuere, genauere Einteilung ventrikulärer Rhythmusstörungen als die bisherige nach dem System von Lown publizierte Bigger (5). Bei dem bisher benutzten Graduierungssystem nach Lown wird beispielsweise die Frequenz der ventrikulären Extrasystolen ab dem Grad 3 nicht mehr berücksichtigt. Diesen Nachteil vermeidet Bigger durch eine genaue Auflistung aller Ereignishäufigkeiten. Er gibt jedoch in seiner Publikation keine genauen Hinweise zur Bewertung im Sinne einer Besserung oder Verschlechterung, gerade in den Fällen, die auch mit der Einteilung nach Lown unzureichend beschrieben werden. So besteht weiterhin die Frage, was denn nun prognostisch schlechter sei, 10000 VES /24h mit 5 Couplets, oder 1000 VES /24h mit 30 Couplets.

Bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Studie wird einerseits die Lown-Graduierung (24) herangezogen werden, zum anderen werden auch die rein zahlenmäßigen Veränderungen berücksichtigt, um den Forderungen Biggers gerecht zu werden. Zu diesem Zweck werden die Ergebnisse sowohl mit Hilfe des Wilcoxontests für Paardifferenzen (46) betrachtet, als auch die prozentuellen Veränderungen bei jedem einzelnen Patienten berechnet und mit den häufigkeitsabhängigen Kriterien nach Sami (47) bewertet.

IV) KRITERIEN ZUR BEURTEILUNG DER HERZINSUFFIZIENZ

Die Frage der Herzinsuffizienz wurde mit Hilfe der folgenden, teils einzeln, teils kombiniert verwerteten Kriterien beantwortet:

- 1) klinisch-anamnestisch, anhand des Vorliegens von Dyspnoe, Orthopnoe, Ödemen, Jugularvenenstauung, Gewichtsverhalten, Leistungsminderung, Nykturie.
- 2) radiologisch, aufgrund der Lungengefäßzeichnung und Herzgröße, besonders auch im Vergleich mit und ohne Digitalismedikation.
- 3) wo immer möglich durch Berücksichtigung der Auswurf-fraktion, beziehungsweise des Herzindex nach Herzkatheterisierung.

V) PATIENTENAUSWAHL

Um in die Studie aufgenommen werden zu können, mußten die Patienten die folgenden Kriterien für den Ansetz- beziehungsweise Absetzversuch erfüllen:

1) Patienten für den Ansetzversuch

Eingeschleust wurden Patienten mit

- Sinusrhythmus;
- keiner, oder einer eindeutig unterdosierten Therapie mit Digitalis (Digoxinserumspiegel unter 0.4 ng/ml);
- häufigen ventrikulären Rhythmusstörungen (VES ab ca. 1000/24h, Couplets, ventrikuläre Tachykardien);
- Möglichkeit der Beibehaltung eventueller Begleittherapien;
- keiner Kontraindikation für Digitalis;
- A) mit vorbestehender Herzinsuffizienz;
B) ohne vorbestehende Herzinsuffizienz;

2) Patienten für den Absetzversuch

Folgende Kriterien mußten erfüllt sein:

- Sinusrhythmus;
- Digitalismedikation, mit Digoxinserumspiegel im wirksamen, aber nicht-toxischen Bereich (über 0.5 nMol/l, unter 2.6 nMol/l);
- keine ausgeprägten Zeichen der Herzinsuffizienz unter Digitalis;
- Möglichkeit der Beibehaltung einer eventuellen Begleittherapie;

3) Einschränkungen

Ausgeschlossen wurden Patienten mit:

- akuter Herzerkrankung. Zum einen, um eine Gefährdung des Patienten durch An- bzw. Absetzen der Digitalis-medikation auszuschließen, zum anderen, um die Vortäuschung eines Therapieerfolges durch spontane Besserung der ventrikulären Rhythmusstörung, wie z.B. in der Folgezeit nach einem akuten Herzinfarkt, zu vermeiden.
- gesicherter Indikation (Absetzversuch) bzw. Kontraindikation (Ansetzversuch) für eine Therapie mit Digitalisglykosiden;
- ventrikuläre Rhythmusstörungen, die eine sofortige, gezielte antiarrhythmische Therapie verlangen;
- gehäuften und langdauernden Asystolien, sowie AV-Blockierungen, um keine weitere Leitungsverzögerung durch Digitalis zu verursachen.

VI) EINSCHLEUSUNGSMODUS

Geplant war, eine möglichst große Zahl an Patienten in die Studie einzubeziehen. Zu diesem Zweck wurden die in der Medizinischen Klinik, Ziensenstr., für alle Stationen ausgezeichneten Langzeit-EKGs täglich durchgesehen. Patienten, deren Rhythmusstörungen den oben erwähnten entsprachen wurden weiter auf die genannten Kriterien hin überprüft und bei Erfüllung dieser, nach Aufklärung sowie Einverständnis von Seiten des Patienten, in die Studie aufgenommen.

VII) RISIKEN FÜR DEN PATIENTEN

Risiken des Absetzversuches:

In den zahlreichen, bisher veröffentlichten Digitalisabsetzstudien wurde selten von einer wesentlichen Verschlechterung im Befinden der Patienten, oder vom Auftreten bedrohlicher Zustände berichtet. Besonders bei Patienten, deren Indikation für eine Digitalismedikation ohnehin fraglich ist, kann sie ohne größere Risiken abgesetzt werden. Eine gesicherte Indikation für Digitalis galt im Rahmen dieser Studie als Ausschlußkriterium für den Absetzversuch.

Risiken des Ansetzversuches:

Um das Risiko einer Überdigitalisierung zu minimieren erfolgte die Digitalisierung der Patienten in der Regel stationär, nach den gängigen pharmakokinetischen Regeln und unter Bestimmung des Digoxinserumspiegels nach zwei bis drei Tagen. Desweiteren wurden Patienten, deren Zustand eine sofortige, gezielte antiarrhythmische Therapie verlangte nicht in die Studie aufgenommen. Es bestanden folglich auch keine wesentlichen Risiken für den Ansetzversuch.

C) ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

I) PATIENTENGUT

(Einzeldaten im Anhang)

Es wurden insgesamt 41 Patienten im Alter von 32 bis 77 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 54 Jahren in die Studie aufgenommen. Hiervon waren 32 männlichen und 9 weiblichen Geschlechts.

30 der Patienten wurden dem "Ansetzversuch" unterzogen, die restlichen 11 nahmen am "Absetzversuch" teil. Da bei letzteren häufig keine, oder nur sehr geringfügige Änderungen festgestellt werden konnten, wurde im späteren Studienverlauf hauptsächlich nach Patienten für den Ansetzversuch gesucht.

18 der 41 Patienten (44%) waren ohne Digitalismedikation herzinsuffizient (NYHA I-III), 24 (59%) litten unter einer koronaren Herzerkrankung. Von diesen hatten 10 bereits mindestens einen Myokardinfarkt hinter sich, 7 eine aorto-koronare Bypassoperation. Eine Hypertonie wurde bei 14 der Patienten festgestellt, 4 hatten einen Diabetes mellitus, 3 eine Cardiomyopathie und bei 5 Patienten konnte außer den ventrikulären Rhythmustörungen keine organische Herzerkrankung gefunden werden.

Von den 41 Patienten erhielten 16 (39%) vor und während der Versuchszeit Diuretika, 7 nahmen zusätzlich ein weiteres Antiarrhythmikum, wobei aber Medikament und Dosierung beibehalten wurden, um Änderungen der Extrasystolenfrequenz durch eine veränderte Begleittherapie auszuschließen.

Es folgt eine tabellarische Einteilung der Patienten nach Herzkrankheit, Medikation und anderen klinischen Daten:

Anzahl	41
Alter	55.2
KHE	24
Z.n. Myokardinfarkt	10
Z.n. Bypassoperation	7
CMP	3
Klappenfehler	4
Keine org. Herzerkrankung	5
Hypertonus	14
Herzinsuffizienz	18
Diuretika	16
andere Arrhythmika	7
Digoxinserumspiegel	1.2 (n=34)
Serum-Kalium ohne Digitalis	4.4 (n=37)
Serum-Kalium mit Digitalis	4.5 (n=31)
g-GT ohne Digitalis	38 (n=27)
g-GT mit Digitalis	42 (n=26)
Kreatinin ohne Digitalis	1.0 (n=36)
Kreatinin mit Digitalis	1.0 (n=33)
Serum-Ca ohne Digitalis	4.7 (n=6)
Serum-Ca mit Digitalis	4.7 (n=4)

Tab.2: Zusammenfassung der Patientendaten

II) AUSWERTUNG

Die Ergebnisse dieser Studie werden im folgenden anhand der bereits erwähnten Kriterien und Methoden ausgewertet.

a) Änderung des Lown-Grades

Als erstes Kriterium für die Wirksamkeit einer Digitalistherapie bei ventrikulären Rhythmusstörungen wird das zwar häufig kritisierte (5), aber dennoch an vielen Kliniken verwandte Einteilungsschema nach Lown (24) herangezogen.

Es ergibt sich hiermit eine Besserung der Rhythmusstörungen bei 17 Patienten (41.5%). Bei 7 Patienten (17%) waren die Langzeit-EKGs unter Digitalistherapie dem Lown-Grad nach schlechter als ohne Digitalis. Die Rhythmusstörungen der restlichen 17 Patienten (41.5%) zeigten, was den Lown-Grad angeht, keine Änderung.

Unterzieht man diese Zahlen dem Vorzeichentest von Dixon und Mood (46), so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Gesamtzahl der Änderungen aller Patienten $n=24$

Besser

Schlechter

17

7

5%-Schranken des zweiseitigen Vorzeichentests für $n=24$: 17/7.

Es findet sich also, bei Betrachtung des gesamten Patientenguts, eine auf dem 5%-Niveau gesicherte signifikante Zahl von Patienten, deren Lown-Grad sich gebessert hat.

Unterscheidet man zwischen den herzinsuffizienten - und den nicht herzinsuffizienten Patienten, so zeigt sich bei 7 der herzinsuffizienten Patienten eine Besserung, während sich 3 verschlechterten. Bei den übrigen 8 Patienten blieb der Lown-Grad gleich.

Anzahl der Änderungen bei herzinsuffizienten Patienten $n=10$

Besser	Schlechter
7	3

5%-Schranken des zweiseitigen Vorzeichentests für $n=10$: 8/2. Es ist somit keine signifikante Besserung bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit Herzinsuffizienz erkennbar, was möglicherweise auf die kleinen Zahlen zurückzuführen ist.

Von den Patienten ohne Herzinsuffizienz besserten sich 10, 4 verschlechterten sich. Der Lown-Grad der restlichen 9 Patienten änderte sich nicht.

Gesamtzahl der Änderungen bei nicht herzinsuffizienten Patienten $n=14$

Besser	Schlechter
10	4

5%-Schranken des zweiseitigen Vorzeichentests für $n=14$: 11/3. Die Zahl der Patienten mit gebessertem Lown-Grad ist somit auch hier statistisch nicht signifikant. Der Grund hierfür ist wie oben möglicherweise in der kleinen Zahl zu suchen.

Pat.	HI	ohne Dig.	mit Dig.	Pat.	HI	ohne Dig.	mit Dig.
1	+	4a	3	21	+	4a	3
2	-	4a	4b	22	-	4a	3
3	-	4a	4a	23	+	4b	4b
4	+	3	3	24	-	4b	4a
5	-	4a	1	25	-	4a	1
6	-	3	4a	26	-	3	3
7	+	1	0	27	+	3	3
8	-	4a	4a	28	+	4b	4a
9	-	4b	2	29	-	3	1
10	-	4a	1	30	-	0	1
11	-	4b	4a	31	-	4a	4a
12	+	0	3	32	+	4b	4b
13	+	4a	4a	33	+	4b	4a
14	-	4a	4a	34	-	4a	4a
15	-	4a	4a	35	-	3	4a
16	+	4a	4a	36	+	4a	3
17	-	4b	4b	37	+	4b	4b
18	-	4b	4a	38	-	2	1
19	-	4a	4a	39	+	4b	4b
20	+	4a	4b	40	+	4b	4a
				41	+	4a	4b

Tab.3: Änderung des Lown-Grades. HI=Herzinsuffizienz

+ = insuffizient; - = nicht insuffizient;

Dig. = Digitalistherapie

Abb.1

ÄNDERUNG DER LOWN-GRADE ALLER PATIENTEN

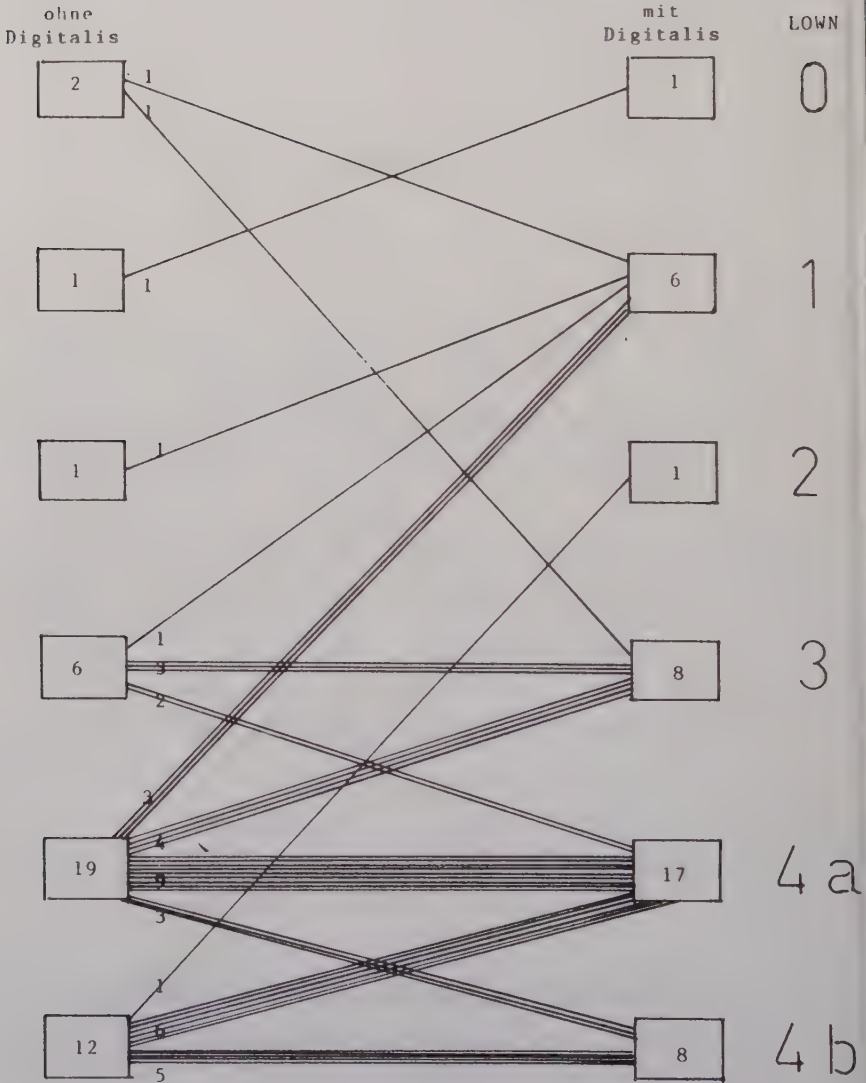


Abb.2
ÄNDERUNG DER LOWN-GRADE DER HERZ-
INSUFFIZIENTEN PATIENTEN

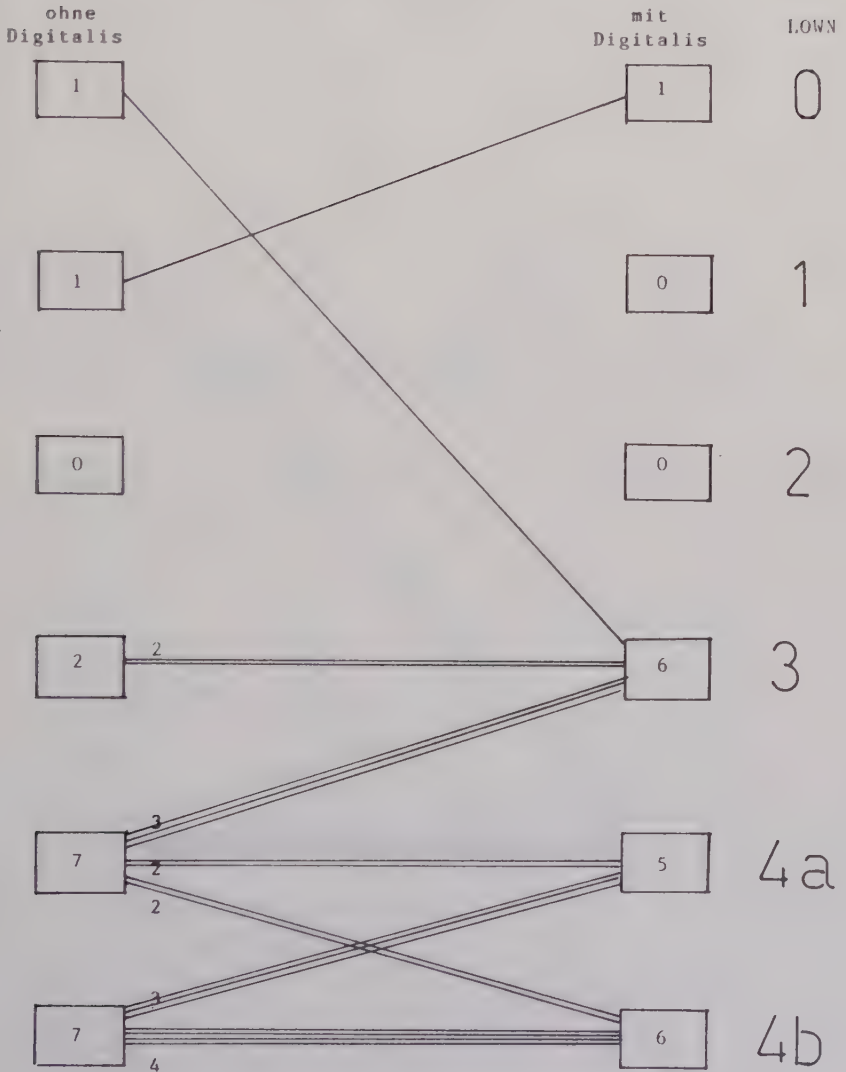
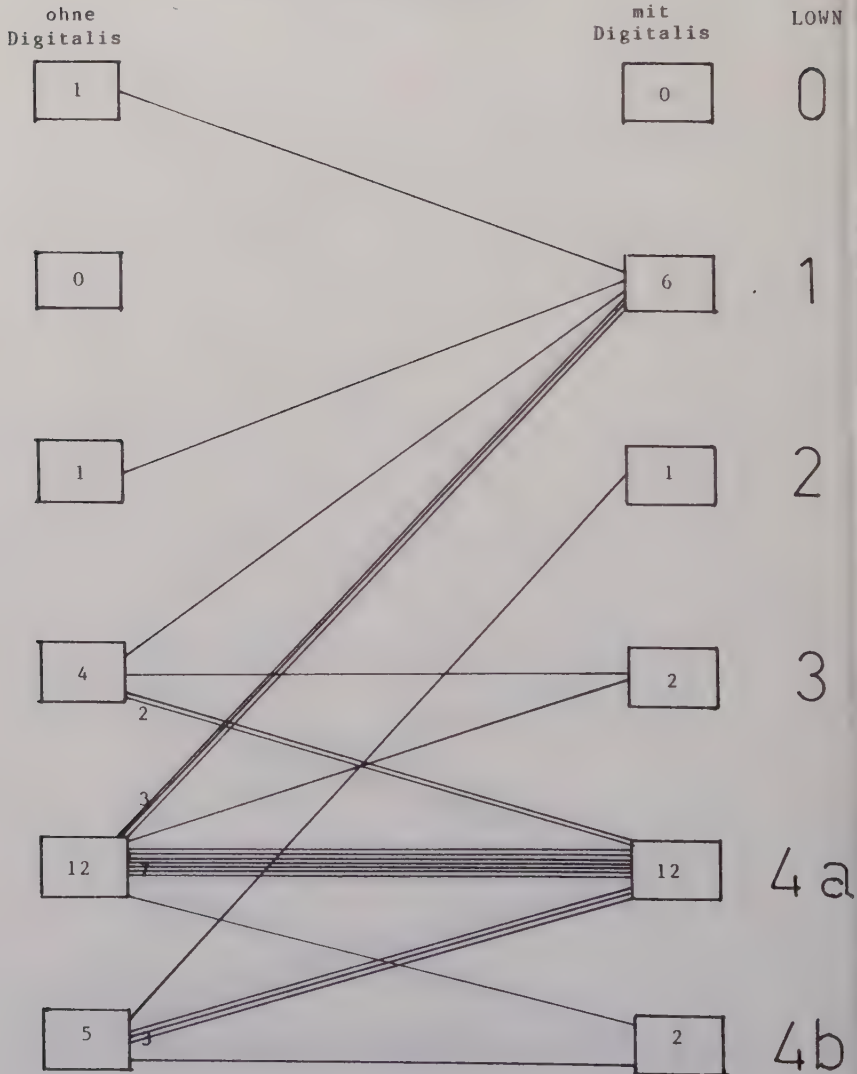


Abb.3

ÄNDERUNG DER LOWN-GRADE BEI PATIENTEN
OHNE HERZINSUFFIZIENZ



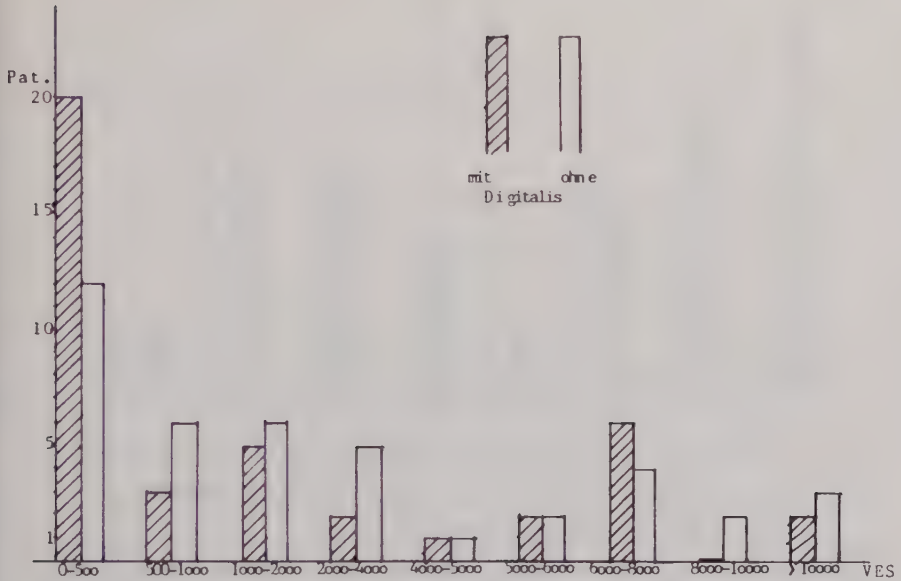


Abb.4: Veränderung der VES-Zahlen unter Digitalistherapie

VES-Zahl	Pat. ohne Digitalis	Pat. mit Digitalis
0-500	12	20
500-1000	6	3
1000-2000	6	5
2000-4000	5	2
4000-5000	1	1
5000-6000	2	2
6000-8000	4	6
8000-10000	2	0
>10000	3	2

Man erkennt eine leichte Verschiebung zu den kleineren VES-Zahlen hin.

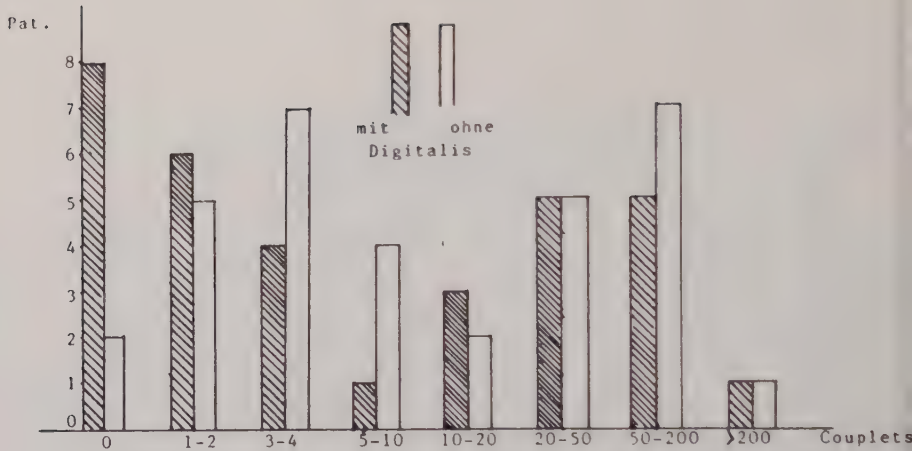


Abb.5: Veränderung der Coupletzahlen unter Digitalis. Auch hier sieht man eine leichte Linksverschiebung zu den kleineren Coupletzahlen hin.



Abb.6: Veränderung der VT-Zahlen unter Digitalistherapie. Es zeichnet sich eine ausgeprägte Linksverschiebung zu den kleineren VT-Zahlen hin ab.

b) Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

Die Lown-Graduierung orientiert sich hauptsächlich am Vorkommen bestimmter Arten von Rhythmusstörungen, wobei ab dem Grad 3 die Häufigkeit der jeweiligen Ereignisse außer Acht gelassen wird. Andere Vorschläge zur Einteilung der ventrikulären Rhythmusstörungen, wie von Bigger (5) geben zwar ein zahlenmäßig genaueres Bild, lassen aber Angaben zur Hierarchie im Sinne von "Besser / Schlechter" vermissen. Um die zahlenmäßigen Veränderungen der Rhythmusstörungen zu bewerten, wendeten wir den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (46) an.

Ein Vorteil dieses Tests liegt darin, daß Patienten mit zahlenmäßig geringen Rhythmusstörungen weniger Einfluß auf das Ergebnis haben, da bei diesen meist auch der Differenzbetrag klein ist (s. Pat. # 6 oder 12).

Wilcoxon-Test mit den VES-Zahlen

Pat.#	VES ohne Digitalis	VES mit Digitalis	Diff.	Rangzahl	Vorzeichen
1	622	262	+360	11	+
2	422	708	-286	9	-
3	6819	1127	+5692	33	+
4*	12	57	-45	4	-
5	116	12	+104	7	+
6*	16	32	-16	1	-

7*	0000	0000			
8	1080	724	+356	10	+
9	4971	382	+4589	30	+
10*	516	5	+511	13	+
11	6527	10880	-4353	29	-
12*	0000	19	-19	2	-
13	857	796	+61	5	+
14	2131	1716	+415	12	+
15	1828	4486	-2658	25	-
16	6357	5040	+1317	20	+
17	13757	6390	+7367	36	+
18	14806	5023	+9783	37	+
19	5333	1203	+4130	28	+
20	2172	7906	-5734	34	-
21	644	25	+619	15	+
22	6305	4	+6301	35	+
23	2349	1756	+593	14	+
24*	161	193	-32	3	-
25	646	2	+644	16	+
26*	0000	0000			
27*	162	72	+90	6	+
28	2095	6840	-4745	31	-
29 *	0000	0000			
30 *	0000	0000			
31	2229	103	+2126	24	+
32	10633	7523	+3110	27	+
33	1285	2676	-1391	21	-
34	1419	380	+1039	18	+
35	1200	2284	-1084	19	-

36*	934	37	+897	17	+
37	8127	13567	-5440	32	-
38	1562	7	+1555	23	+
39	414	188	+226	8	+
40	8262	6799	+1463	22	+
41	5155	7907	-2752	26	-

Tab.4: Wilcoxon für VES; *=Patient aus dem Absetzversuch;
Patienten # 7, 26, 29, 30 nicht gewertet, da keine
oder zu geringe Differenz. n=37

Summe der positiven Rangzahlen $R_p = 467$

Summe der negativen Rangzahlen $R_n = 236$

Die Grenze für das 10%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit
liegt für n=37 bei 241

$$R_n = 236 < 241$$

Es liegt folglich, bei Betrachtung aller Patienten, auf dem
90%-Niveau eine statistisch signifikante Verringerung der
VES-Zahl / 24h vor.

Teilt man die Patienten nach dem Kriterium "Herzinsuffizienz" in zwei Gruppen, so erhält man folgende Zahlen:

- Patienten ohne Herzinsuffizienz (ohne 7,26,29,30)

Pat.#	Diff.	Rangzahl	Pat.#	Diff.	Rangzahl
2	-286	- 4	17	+7367	+19
3	+5692	+17	18	+9783	+20
5	+104	+ 3	19	+4130	+14
6	-16	- 1	22	+6301	+18
8	+356	+ 5	24	- 32	- 2
9	+4589	+16	25	+ 644	+ 8
10	+511	+ 7	31	+2126	+12
11	-4353	-15	34	+1039	+ 9
14	+415	+ 6	35	-1084	-10
15	-2658	-13	38	+1555	+11

Tab.5: Wilcoxon für VES - Patienten ohne Herzinsuffizienz
n = 20

Summe der positiven Rangzahlen $R_p = 165$

Summe der negativen Rangzahlen $R_n = 45$

Kontrolle: $R_p + R_n = n(n+1) \times 0.5$

$210 = 20 \times 21 \times 0.5$

$210 = 210$

Grenze des 5%-Niveaus der Irrtumswahrscheinlichkeit

für $n = 20$: 52

$R_n = 45 < 52$

Es zeigt sich also auf dem 95%-Niveau eine signifikante Verminderung der VES-Zahl / 24h bei Patienten ohne Herzinsuffizienz.

Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß der Wilcoxon-Test für alle Patienten zusammen nur auf dem 90%-Niveau statistisch signifikant war. Man könnte daher folgern, daß sich ventrikuläre Extrasystolen bei Patienten ohne Herzinsuffizienz in einem höheren Maß verringern. Dies steht in deutlichem Widerspruch zu der Meinung von Rosen (45), nach der ein therapeutischer Einfluß von Digitalisglykosiden auf ventrikuläre Rhythmusstörungen nur durch die Besserung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz erklärt werden kann.

- Herzinsuffiziente Patienten:

Pat.#	Diff.	Rangzahl	Pat.#	Diff.	Rangzahl
1	+360	+ 6	28	-4745	-15
4	-45	- 2	32	+3110	+14
12	-19	- 1	33	-1391	-11
13	+61	+ 3	36	+897	+ 9
16	+1317	+10	37	-5440	-16
20	-5734	-17	39	+226	+ 5
21	+619	+ 8	40	+1463	+12
23	+593	+ 7	41	-2752	-13
27	+90	+ 4			

Tab.6: Wilcoxon-Test - herzinsuffiziente Patienten; $n = 17$

Summe der positiven Rangzahlen $R_p = 78$

Summe der negativen Rangzahlen $R_n = 75$

Kontrolle: $R_p + R_n = n(n+1) \times 0.5$

$$153 = 17 \times 18 \times 0.5$$

$$153 = 153$$

Grenze für das 10%-Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit bei $n = 17$: 41

$$R_n = 75 > 41$$

Im Gegensatz zu den nicht herzinsuffizienten Patienten zeigt sich folglich keine statistisch signifikante Verminderung der Frequenz ventrikulärer Extrasystolen bei den herzinsuffizienten Patienten unserer Studie.

Wilcoxon test für die Coupletzahlen

Pat.#	Couplets ohne Dig.	Couplets mit Dig.	Diff.	Rangzahl	Vorzeichen
1	4	0	+4	11	+
2	7	18	-11	16	-
3	2	5	-3	8	-
5	2	0	+2	4.5	+
6*	0	9	-9	14	-
8	5	2	+3	8	+
9	59	0	+59	26	+
10*	32	0	+32	20	+
11	99	45	+54	25	+
13	12	3	+9	14	+
14	3	45	-42	22	-
15	156	13	+143	33	+
16	4	68	-64	28	-
17	8	70	-62	27	-
18	91	1	+90	30	+
19	20	1	+19	18	+
20	8	55	-47	23	-
21	3	0	+3	8	+
22	2	0	+2	4.5	+
23	151	66	+85	29	+
24*	2	1	+1	2	+
25	34	0	+34	21	+
28	4	12	-8	12	-

Pat.#	Couplets ohne Dig.	Couplets mit Dig.	Diff.	Rangzahl	Vorzeichen
31	1	4	-3	8	-
32	12	21	-9	14	-
33	21	38	-17	17	-
34	22	1	+21	19	+
35	0	1	-1	2	-
36*	3	0	+3	8	+
37	114	226	-112	31	-
39	5	4	+1	2	+
40	208	156	+52	24	+
41	153	38	+115	32	+

Tab.7: Wilcoxon-test für Couplets; n = 33

* = Absetzversuch

Summe der positiven Rangzahlen $R_p = 339$

Summe der negativen Rangzahlen $R_n = 222$

Kontrolle: $R_p + R_n = n(n+1) \times 0.5$

$561 = 33 \times 34 \times 0.5$

$561 = 561$

Die Grenze des 10%-Irrtumniveaus liegt für n = 33 bei 187

$R_n = 222 > 187$

Es kann folglich keine statistisch signifikante Änderung der Coupletzahl unter Digitalistherapie bei unseren Patienten beobachtet werden.

c) Vorzeichentest für die ventrikulären
Tachykardien.

Für die Bestimmung der Änderung ventrikulärer Tachykardien wendeten wir den Vorzeichentest nach Dixon und Mood (46) an, da mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen die Veränderungen der Dauer und Frequenz ventrikulärer Tachykardien nicht berücksichtigt werden.

Pat.#	VTs	max.	max.	VTs	max.	max.	Änderung
	ohne	QRS	Frq.	mit	QRS	Frq.	
2	0	0	0	1	3	115	-
9	30	6	130	0	0	0	+
11	9	3	110	0	0	0	+
17	1	3	130	1	3	130	=
18	10	3	130	0	0	0	+
20	0	0	0	1	4	180	-
23	1	5	120	2	3	120	=
24	3	14	145	0	0	0	+
28	1	3	135	0	0	0	+
32	2	5	115	2	9	160	-
33	1	5	100	0	0	0	+
37	5	3	140	3	5	240	-
39	4	5	150	2	5	150	+
40	40	3	130	0	0	0	+
41	0	0	0	1	4	100	-

Tab.8: Zeichenerklärung siehe nächste Seite

Zu Tab.8: Vorzeichentest für ventrikuläre Tachykardien.

VTs ohne = ventrikuläre Tachykardien ohne Digitalis

VTs mit = ventrikuläre Tachykardien unter Digitalis

max. QRS = QRS-Zahl der längsten Tachykardie

max. Frq. = höchste Frequenz der Tachykardien

+ besser = unverändert - schlechter

Es besteht also ein Verhältnis von Besserung zu Verschlechterung von 8:5. Da die 5%-Schranke des Vorzeichentests nach Dixon und Mood für $n=13$ bei 10:3 liegt, ist die Patientenzahl mit Besserung der ventrikulären Tachykardien unter Digitalistherapie statistisch nicht signifikant. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Couplets, bei welchen ebenfalls kein signifikanter therapeutischer Effekt durch Digitalis beobachtet werden konnte.

d) Bewertung der individuellen Änderung

Ventrikuläre Rhythmusstörungen weisen eine hohe Spontanvariabilität auf (40,47,58). Aus diesem Grund wird, wie bereits erwähnt, von vielen Autoren eine gewisse minimale prozentuelle Änderung der Frequenz ventrikulärer Extrasystolen gefordert, um eine Aussage über die Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie im Einzelfall machen zu können. Es bestehen jedoch erhebliche Kontroversen zwischen den verschiedenen Autoren bezüglich dieses Prozentsatzes, wobei Werte zwischen 50% und 83% Reduktion gefordert werden. Was die Bewertung einer eventuellen Verschlechterung unter Therapie angeht, konnten keine Angaben in der Literatur gefunden werden.

Wir entschieden uns in dieser Studie für die von Sami (47) angegebenen Zahlen, sowohl im Sinne der Reduktion zur Bewertung der Verbesserung, als auch im Sinne einer Zunahme, mit multiplikativer, sowie additiver Betrachtungsweise als Kriterium für eine Verschlechterung. Die folgende Tabelle entstammt dem 1980 von Sami publizierten Artikel (47). Zur Vereinfachung wurden jeweils die mittleren Prozentzahlen benutzt und die Extrasystolen auf 24 Stunden umgerechnet.

Tab.9	VES/24h	geforderte Reduktion
	<52	--
	52-72	95%
	72-132	85%
	132-264	75%
	264-480	70%
	480-720	67%
	> 720	65%

Individuelle Veränderung der VES-Zahl
unter Digitalistherapie

Patient #	VES ohne Digitalis	geforderte Reduktion	gefundene Reduktion	Veränderung
1	622	67%	-58%	unverändert
2	422	70%	+68%	unverändert
3	6819	65%	-83%	besser
4*	< 52			
5	116	85%	-90%	besser
6*	< 52			
7*	< 52			
8	1080	65%	-33%	unverändert
9	4971	65%	-92%	besser
10*	516	67%	-99%	besser
11	6527	65%	+67%	schlechter =
12*	< 52			
13	857	65%	- 7%	unverändert
14	2131	65%	-19%	unverändert
15	1828	65%	+145%	schlechter =
16	6357	65%	-21%	unverändert
17	13757	65%	-53%	unverändert
18	14806	65%	-66%	besser
19	5333	65%	-77%	besser
20	2172	65%	+264%	schlechter
21	644	67%	-96%	besser
22	6305	65%	-100%	besser

Patient #	VES ohne Digitalis	geforderte Reduktion	gefundene Reduktion	Veränderung
23	2349	65%	-25%	unverändert
24*	161	75%	+20%	unverändert
25	646	67%	-100%	besser
26*	< 52			
27*	162	75%	-55%	unverändert
28	2095	65%	+226	schlechter
29	< 52			
30	< 52			
31	2229	65	-95%	besser
32	10633	65%	-30%	unverändert
33	1285	65%	+108%	schlechter =
34	1419	65%	-73%	besser
35	1200	65%	+90%	schlechter =
36*	934	65%	-96%	besser
37	8127	65%	+67%	schlechter =
38	1562	65%	-100%	besser
39	414	70%	-55%	unverändert
40	8262	65%	-18%	unverändert
41	5155	65%	+53%	unverändert

Tab.10: Individuelle Veränderung der VES-Zahl

-% : Reduktion (Besserung)

+% : Vermehrung (Verschlechterung)

* : Absetzversuch: Häufig zu geringe VES-Zahl (<52) .

Daher nur 34 Patienten auswertbar. =: Patienten, die bei multiplikativer Auswertung als unverändert gelten.

Bei multiplikativer Betrachtung der Prozentzahlen berechnet sich das dem 65%-Reduktionskriterium entsprechende Verschlechterungskriterium auf $65\%:(100-65)=186\%$.

Man erhält damit bei Bewertung unseres Patientengutes eine Besserung bei 13 Patienten, eine über die Spontanvariabilität hinausgehende Verschlechterung nur bei 2 Patienten. Es waren bei diesen beiden Patienten (#20, #28) keine Besonderheiten bezüglich der Klinik erkennbar, die eine Verschlechterung erklären könnten. Die übrigen 19 Patienten veränderten sich nur im Rahmen der Spontanvariabilität.

Dieses Verhältniss von Besserung zu Verschlechterung ist mit 13:2 nach dem Vorzeichentest von Dixon und Mood (46) hochsignifikant, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1%.

Verwendet man die Prozentzahlen jedoch im additiven Sinne und benutzt die gleichen Prozentzahlen sowohl als Reduktionskriterium, wie auch als Kriterium der Verschlechterung, so steigt die Zahl der Patienten mit vermehrten Extrasystolen in der Bewertung erheblich an.

Es besserten sich, bei additiver Verwendung der von Sami genannten Kriterien unter Digitalistherapie ebenfalls 13 Patienten (38%), die Zahl der verschlechterten Patienten stieg jedoch auf 7 an (21%), während die restlichen 14 Patienten (41%) unveränderte Rhythmusstörungen hatten.

Dieses Verhältnis von 13:7 ergibt bei Anwendung des Vorzeichentests nach Dixon und Mood keine statistische Signifikanz.

Der prozentuellen Bewertung der Coupletzahlen legten wir eine Veränderung von mindestens 90% zugrunde.

Es konnte hiermit eine signifikante Verminderung der Couplets bei 7 von 33 Patienten (21%) beobachtet werden. Eine signifikante Vermehrung der Coupletzahl zeichnete sich bei 8 Patienten (24%) ab, während bei 18 Patienten (55%) keine signifikante Veränderung bezüglich der Anzahl der Couplets festgestellt wurde.

Dem Verhältnis von 7:8 kann mit Hilfe des Vorzeichentests keine statistische Signifikanz zugeschrieben werden. Dennoch bleibt erwähnenswert, daß sich bei dieser prozentuellen Bewertung der Couplets mehr Patienten verschlechterten, als besserten.

Die Veränderungen der ventrikulären Tachykardien wurden bereits auf Seite 38 geschildert.

e) Vergleich klinischer Daten im Hinblick auf den Therapieerfolg

Um die Frage nach etwaigen Prädiktoren eines Digitaliserfolges oder -mißerfolges zu beantworten, untersuchten wir unsere Ergebnisse auf Zusammenhänge zwischen Therapieerfolg einerseits und klinischen Daten andererseits.

1) Änderung der VES-Zahl als Kriterium
der Gruppeneinteilung:

Merkmal	Gruppe		
	VES ↓	VES =	VES ↑
Anzahl	13 (38%)"	14 (41%)"	7 (21%)"
Durchschnittsalter	51.3	54.1	55.3
KHE	9 (69%)*	10 (71%)*	2 (28%)*
Z.n. Infarkt	2	5	1
Z.n. Bypass-OP	2	3	1
CMP	1	1	1
Klappenfehler	0	2	2
Herzinsuffizienz	3	9	4
Keine org. Herz-			
erkrankung	1	1	1
Hypertonus	6	3	2
Diuretika	5	6	3
andere Anti-			
arrhythmika	3	3	0
Digoxinserum-			
spiegel ng/ml	1.0	1.4	1.1
Serum-Kalium mval/l			
ohne Digitalis:	4.3	4.4	4.5
Serum-Kalium mval/l			
mit Digitalis:	4.4	4.6	4.3
Kreatinin mg/dl			
ohne Digitalis:	1.0	1.0	0.9
Kreatinin mg/dl			

mit Digitalis:	1.1	1.0	1.0
gGT U/l ohne			
Digitalis:	37	35	31
gGT U/l mit			
Digitalis:	34	47	31

Tab.11: Vergleich klinischer Daten. VES↓, VES=, VES↑: Verminderte, gleiche, vermehrte VES-Zahl.

" : Prozent der Merkmalsträger. * : Prozent innerhalb der Gruppe.

Die drei Patientengruppen zeigten, mit Ausnahme der koronaren Herzerkrankung, keine wesentlichen Unterschiede bezüglich ihrer klinischen Daten (s.Tab.11).

Auffällig aber ist der hohe Anteil an Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der gebesserten Gruppe (69%), im Vergleich zu dem geringen Anteil in der verschlechterten Gruppe (28%). Man kann daher folgern, daß Patienten mit koronarer Herzerkrankung einerseits eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Besserung ihrer Rhythmusstörungen unter Digitalistherapie haben, andererseits ein geringeres Risiko der Verschlechterung. Allerdings erweisen sich die diesbezüglich in der Tabelle angegebenen Zahlen nicht als statistisch signifikant.

- Änderung der Coupletzahl als

Kriterium der Gruppeneinteilung:

Merkmal	Gruppe		
	Couplets ↓	Couplets =	Couplets ↑
Anzahl	7 (21%)	18 (55%)	8 (24%)
KHE	3	14	3
Z.n. Infarkt	0	7	0
Z.n. Bypass-OP	1	3	1
CMP	1	2	0
Klappenfehler	0	1	3
Herzinsuffizienz	0	10	3
Keine organische			
Herzkrankheit	2	1	2
Hypertonus	2	4	2
Diuretika	2	10	3
andere Anti-			
arrhythmika	2	2	3
Digoxinserum			
spiegel ng/ml	1.0(n=5)	1.3(n=16)	1.2(n=6)
Serum-Kalium mval			
ohne Digitalis:	4.4(n=5)	4.4(n=18)	4.5(n=8)
Serum-Kalium mval			
mit Digitalis:	4.4(n=4)	4.5(n=11)	4.5(n=7)
Kreatinin mg/dl			
ohne Digitalis:	0.9(n=5)	1.0(n=16)	0.9(n=8)
Kreatinin mg/dl			
mit Digitalis:	1.0(n=4)	1.1(n=13)	1.0(n=7)

gGT U/l ohne

Digitalis:	34(n=4)	21(n=13)	26(n=7)
------------	---------	----------	---------

gGT U/l mit

Digitalis:	30(n=4)	23(n=9)	29(n=5)
------------	---------	---------	---------

Tab.12: Vergleich klinischer Daten. ↓, =, ↑: vermindert, gleich, vermehrt. Die Prozentzahlen verstehen sich als Prozent der Merkmalsträger.

Es lassen sich bei Betrachtung dieser Zahlen keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit verringerter beziehungsweise vermehrter Coupletzahl feststellen.

- Änderung der VT-Zahl als Kriterium
der Gruppeneinteilung:

Merkmal	Gruppe		
	VTs ↓	VTs =	VTs ↑
Anzahl	8	2	5
KHE	4	1	4
Z.n. Infarkt	2	1	1
Z.n. Bypass-OP	0	0	1
CMP	2	0	0
Klappenfehler	2	1	1
Herzinsuffizienz	4	1	4
Keine organische			
Herzkrankheit	0	0	0
Hypertonus	2	0	2
Diuretika	4	1	3
andere Anti-			
arrhythmika	1	1	2
Digoxinserum			
spiegel ng/ml	1.0(n=8)	1.4(n=2)	1.7(n=5)
Serum-Kalium mval			
ohne Digitalis	4.3(n=7)	4.8(n=2)	4.4(n=5)
Serum-Kalium mval			
mit Digitalis	4.3(n=6)	4.6(n=1)	4.7(n=4)

Fortsetzg. nächste Seite

Kreatinin mg/dl			
ohne Digitalis	0.9(n=7)	1.2(n=2)	1.0(n=5)
Kreatinin mg/dl			
mit Digitalis	1.0(n=7)	1.1(n=2)	1.0(n=4)
gGT U/l ohne			
Digitalis	21(n=6)		47(n=5)
gGT U/l mit			
Digitalis	42(n=5)		56(n=3)

Tab.13: Vergleich klinischer Daten.

VT-Zahländerung als Gruppenkriterium

Bei Einteilung der Patienten anhand der Veränderung ihrer VT-Zahlen zeigt sich ein deutlicher Unterschied bezüglich des Digitalisserumspiegels. Der Digitalisspiegel war bei den Patienten mit verringerten VT-Zahlen statistisch signifikant niedriger als bei Patienten, deren VT-Zahl unter Therapie zunahm.

- Änderung des Lown-Grades als

Kriterium der Gruppeneinteilung:

Merkmal	Gruppe		
	Lown ↓	Lown =	Lown ↑
Anzahl	17	17	7
KHE	10	10	4
Z.n. Infarkt	3	5	2
Z.n. Bypass-OP	3	1	3
CMP	3	0	0
Klappenfehler	1	2	1
Herzinsuffizienz	7	7	4
Keine organische			
Herzkrankheit	1	3	1
Hypertonus	5	6	3
Diuretika	7	7	2
andere Anti-			
arrhythmika	3	2	2
Digoxinserum-			
spiegel ng/ml	1.1(n=15)	1.3(n=13)	13.(n=6)
Serum-Kalium mval			
ohne Digitalis	4.3(n=17)	4.3(n=16)	4.6(n=6)
Serum-Kalium mval			
mit Digitalis	4.5(n=13)	4.4(11)	4.5(n=6)
Kreatinin mg/dl			
ohne Digitalis	1.0(n=13)	1.0(n=16)	0.9(n=6)
Kreatinin mg/dl			
mit Digitalis	1.0(n=13)	1.0(n=12)	1.0(n=6)

gGT U/l ohne

Digitalis	43(n=11)	33(n=13)	38(n=3)
-----------	----------	----------	---------

gGT U/l mit

Digitalis	46(n=12)	43(n=9)	28(n=4)
-----------	----------	---------	---------

Tab.14: Vergleich klinischer Daten. Änderung des Lown-Grades als Gruppenkriterium. Lown↓, Lown=, Lown↑: gebesserter, unveränderter, verschlechterter Lown-Grad.

Bei Verwendung des Lown-Grades als Besserungskriterium wurden keine verwertbaren Differenzen der klinischen Daten zwischen Patienten mit gebesserten beziehungsweise verschlechterten Rhythmusstörungen festgestellt.

Wir zogen im Rahmen dieser Studie verschiedene Kriterien zur Bewertung einer Veränderung der Rhythmusstörungen heran. Es war daher von Interesse, inwieweit die mit den von uns angewandten vier individuellen Bewertungskriterien erhaltenen Ergebnisse übereinstimmen. Auf den folgenden Seiten findet sich daher ein Vergleich dieser Ergebnisse. Bei den Kriterien handelt es sich um den Lown-Grad, die additiv prozentuelle Veränderung der VES-Zahl, die prozentuelle Veränderung der Coupletzahl, sowie um die mittels Vorzeichentest bewerteten VT-Zahlen.

Tabellarischer Vergleich der verschiedenen Rhythmus-
störungsereignisse bei den einzelnen Patienten

Pat.#	Lown-Grad	VES	Couplets	VTs
1	+	=		
2	-	=	-	-
3	=	+	=	
4	=			
5	+	+	=	
6	-		-	
7	+			
8	=	=	=	
9	+	+	+	+
10	+	+	+	
11	+	-	=	+
12	-			
13	=	=	=	
14	=	=	-	
15	=	-	+	
16	=	=	-	
17	=	=	-	=
18	+	+	+	+
19	=	+	+	
20	-	-	-	-
21	+	+	=	
22	+	+	=	
23	=	=	=	=
24	+	=	=	+
25	+	+	+	

Pat.#	Lown-Grad	VES	Couplets	VTs
26	=			
27	=	=		
28	+	-	-	+
29	+			
30	-			
31	=	+	=	
32	=	=	=	-
33	+	-	=	+
34	=	=	+	
35	-	-	=	
36	+	+	=	
37	=	-	-	-
38	+	+		
39	=	=	=	+
40	+	=	=	+
41	-	=	=	-

Tab.15: Veränderung der einzelnen Ereignisse der Rhythmusstörungen. +: gebessert; =: unverändert

-: verschlechtert.

Bei 6 Patienten wurde aufgrund der zahlenmäßig geringen Rhythmusstörungen nur die Änderung des Lown-Grades beurteilt. Von den 35 mit mehreren Kriterien bewerteten Patienten verhielten sich diese bei 9 durchweg gleich. 19 Patienten zeigten einheitliche Veränderungen bei einem Teil der Kriterien, während andere unverändert blieben und nur bei 4 Patienten wurden zugleich Verschlechterungen als auch Verbesserungen anhand der verschiedenen Kriterien festgestellt.

C) DISKUSSION

I) THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Bevor ich genauer auf die derzeitigen Theorien zu den elektrophysiologischen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung von Digitalisglykosiden auf ventrikuläre Rhythmusstörungen zugrundeliegen, eingehe, möchte ich im folgenden erst die Entstehungsprinzipien ventrikulärer Herzrhythmusstörungen schildern.

1) Genese ventrikulärer Herzrhythmusstörungen:

Die elektrophysiologischen Erklärungsversuche zu den Entstehungsmechanismen ventrikulärer Extrasystolen und anderer ventrikulärer Rhythmusstörungen benutzen verschiedene Ansatzpunkte. Es wird hierbei zwischen Besonderheiten bei der Impulsformation einerseits und der Impulsleitung andererseits unterschieden (22,61). Derzeit ist jedoch im klinischen Einzelfall letztlich keine sichere Entscheidung über den ursächlichen Mechanismus möglich (32,61).

a) Impuls-Formation als auslösendes Moment

Unter dem Oberbegriff "Störungen der Impuls-Formation" werden drei Mechanismen zusammengefaßt:

- gesteigerte Automatie:

Hierunter wird eine erhöhte Entladungsrate atrial, oder auch im Bereich der Purkinje Fasern, also ventrikulär verstanden. Physiologischerweise springen die Purkinje Fasern bereits, wenn übergeordnete Schrittmacher ausfallen,

als Ersatzschrittmacher ein. Bestimmte Mechanismen aber, wie eine Zunahme der Anstiegsteilheit der Phase-4-Depolarisation, eine Erhöhung des Schwellenpotentials, oder eine Reduktion des maximalen diastolischen Potentials, können in den Purkinje Fasern (14,22,32,50) und möglicherweise in fast allen Herzzellen (22,50) zu gesteigerter Automatie führen.

- getriggerte Aktivität:

Mit diesem Begriff ist die Auslösung eines Aktionspotentials am Herzen durch sogenannte oszillatorische Nachpotentiale gemeint (9,11,57), welche wiederum im Gefolge eines selbständigen oder experimentell stimulierten Aktionspotentials auftreten. Unter den oszillatorischen Nachpotentialen wird zwischen "frühen", im Plateau (Phase 2) des vorhergehenden Aktionspotentials auftretenden, sowie "späten", nach kompletter Repolarisation auftretenden, differenziert (9,22). Erreicht eine der Nachdepolarisationen das Schwellenpotential, so kann sie Extrasystolen, aber auch komplexere Arrhythmien induzieren (9,11,22). Gilmour et al. (15) gelang es, die getriggerte Aktivität als Auslöser spontaner Aktivität auch im erkrankten Ventrikelmyokard des menschlichen Herzen nachzuweisen.

- Parasystolen:

Wird ein Teil des Myokards ringsum von einem "entrance-block" umgeben, so ist es in einem gewissen Maß von der elektrischen Aktivität des übrigen Myokards isoliert und vor Miterregung geschützt. An dieser, nicht in die Gesamterregung einbezogenen Stelle des Myokards können weiter Entladungen nach einem eigenen Schrittmacherrhythmus stattfinden. Man weiß heute, daß dieser ursprünglich für absolut eigenständig gehaltene Schrittmacher in seiner Frequenz doch vom "Hauptrhythmus" des Herzen beeinflusst wird (39,61). Fällt nun der Impuls dieses Fokus zufällig zu einem Zeitpunkt ein, an dem die umgebenden Fasern nicht mehr refraktär und auch noch nicht wiedererregt sind, trifft er also auf erregbares Myokard, so kann er zu einer Extrasystole führen (39,61).

b) Abnormale Impuls-Leitung

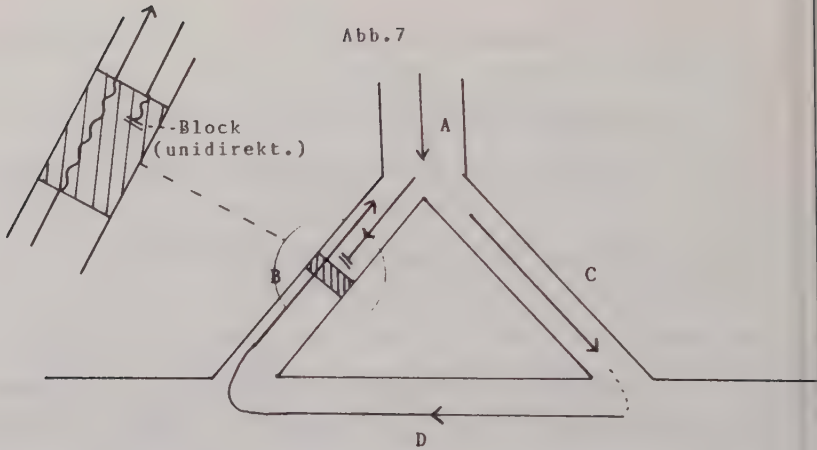
Auch hier wird wieder zwischen zwei Phänomenen unterschieden, zum einen der bekanntere "Reentry-Mechanismus", zum anderen die "Reflektion".

- Reentry:

Dieser Begriff beschreibt die Tatsache, daß ein Impuls nach einmaliger Aktivierung eines Segments im weiteren Verlauf zu diesem zurückgeleitet wird und eine zweite Aktivierung des Segments auslöst (36). Um dies zu ermöglichen, müssen drei Voraussetzungen gegeben sein (22,36,50):

- a) Eine Kreisbahn mit der Möglichkeit der Impulsrückkehr
- b) Ein unidirektionaler Block bzw. ungleiche Leitungsgeschwindigkeit zweier Segmente in dieser Kreisbahn.
- c) Verzögerte Leitung des Impulses

Sind diese Umstände gegeben, so besteht die Möglichkeit, daß ein Impuls nach anterograder Blockierung in einer Leitungsbahn das Gewebe distal des Blocks auf einem Umweg erreicht. Von dort aus kann er dann retrograd über die ursprünglich blockierte Strecke wieder das Segment proximal des Blocks erreichen. Eine Wiedererregung dieses Segments durch den "zurückgekehrten" Impuls ist aber nur dann möglich, wenn es nicht mehr refraktär ist. Daher wird zusätzlich eine verzögerte Leitung angenommen. Um auch wiederholte Erregungen auf dieser Bahn zu ermöglichen, muß die anatomische Länge der Bahn gleich groß oder größer sein, als das Produkt aus mittlerer Leitungsgeschwindigkeit des Impulses, multipliziert mit der längsten Refraktärzeit innerhalb der Bahn (61). Das folgende Schema zum Reentry-Mechanismus stammt ursprünglich von Schmitt und Erlanger (61).



Zu Abb.7: Purkinje Faser (A), die sich in kleinere Fasern (B und C) aufzweigt. Beide erreichen die Ventrikelmuskulatur (D). Der Impuls von A wird über C, nicht jedoch über B geleitet, da hier ein unidirektionaler Block besteht. Vom Myokard aus findet eine retrograde Weiterleitung des Impulses über B statt, die bei genügender Verzögerung der Leitung in der Kreisbahn zur Wiedererregung der Fasern proximal des Blockes führt. Folge wäre eine ventrikuläre Extrasystole, bei wiederholtem Reentry ein Couplet oder eine ventrikuläre Tachykardie.

Reentry-Mechanismen kommen sowohl auf Sinusknoten-, Vorhof- und AV-Ebene (2,38,41), wo sie oft für paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien verantwortlich gemacht werden (6,53) vor, wie auch im Ventrikelbereich (48,59,60). Dort sieht man sie in einem großen Teil der Fälle als ursächlich für ventrikuläre Rhythmusstörungen an (32).

- Reflektion:

Bei der Reflektion handelt es sich gewissermaßen um eine Sonderform des Reentry (3). Der wesentliche Unterschied zum Reentry besteht darin, daß die Reflektion keine eigentliche Kreisbahn benötigt. Vielmehr scheint der Impuls dieselbe Leitungsstrecke in beiden Richtungen zu durchfließen (3,61). Es findet dabei eine Übertragung des Impulses über ein nichterregbares Segment statt, wobei die Überbrückung des Segments nicht wie üblich durch ein fortgeleitetes Aktionspotential, sondern durch eine verzögernde "elektrotonische Transmission" geschieht. Nach Erregung der Fasern distal des Blocks durchläuft der Impuls dasselbe, vorher blockierte Segment retrograd und löst in der Folge eine zweite Aktivierung der Fasern proximal des Blockes aus.

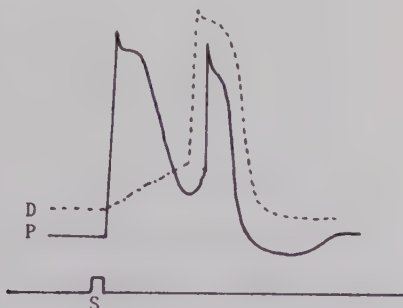


Abb.8: Reflektion (nach 3)

Zu Abb.8: Eine Aufzeichnung der elektrischen Aktivität über der Zeit, abgeleitet von einem Punkt P, proximal des Blocks, sowie D, distal des Blocks,ergab nach Stimulation S des proximalen Segmentes die oben abgebildeten Kurven D und P. Es zeigt sich, daß sich der Impuls mit einer langsam entwickelnden elektrotonischen Depolarisation in das distale Segment fortsetzt, und daß eine eng gekoppelte "reflektierte Antwort" nach retrograder elektrotonischer Rückleitung des Impulses in P stattfindet. Eine einzelne Reflektion könnte so ein Couplet, wiederholte Reflektionen hin und zurück, eine ventrikuläre Tachykardie auslösen.

Wie bereits zu Anfang erwähnt, stehen speziell die schweren Formen ventrikulärer Rhythmusstörungen in enger Beziehung zum akuten Herztod und haben beträchtliche Auswirkungen auf Prognose und Lebenserwartung (1,7,30,31,35,51). Sie bedürfen daher einer effektiven Therapie. Dies gilt im besonderen für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei welchen wiederholt nachgewiesen wurde, daß eine erfolgreiche Therapie der Arrhythmie die Häufigkeit des akuten Herztodes verringern konnte (30,31,35,54,55). Es hat sich nun in letzter Zeit wiederholt gezeigt, daß neben den üblicherweise zur Behandlung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen eingesetzten Medikamenten auch Digitalisglykoside von therapeutischem Nutzen sein können (4,19,33).

2) DIGITALISGLYKOSIDE UND VENTRIKULÄRE RHYTHMUSSTÖRUNGEN

Unter der Therapie mit Digitalisglykosiden können, besonders bei Überdosierung, ventrikuläre Rhythmusstörungen als Nebenwirkung auftreten. Andererseits wurden in letzter Zeit Arbeiten veröffentlicht, die für den therapeutischen Einsatz von Digitalisglykosiden eben bei ventrikulären Rhythmusstörungen sprechen.

a) Ventrikuläre Rhythmusstörungen als Nebenwirkung

Der Einsatz von Digitalisglykosiden nimmt bei der Behandlung der Herzinsuffizienz, wie auch bei der Therapie tachykarder supraventrikulärer Rhythmusstörungen, einen vorrangigen Platz ein (21,23,52,61). Wie klinische und experimentelle Erfahrungen lehren, ist bei einer Digitalisüberdosierung als eine der Nebenwirkungen mit dem Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen zu rechnen (21,23,52,61). Zur Erklärung der Genese dieser Rhythmusstörungen bedient man sich der folgenden Theorien:

-- Gesteigerte Automatie:

Diese wird durch eine steilere Depolarisation der Phase 4, sowie durch das gehäufte Auftreten oszillatorischer Nachpotentiale bewirkt (21,44,56)

- Phase-4-Depolarisation

Bei kurzzeitigem Kontakt von Purkinje Fasern mit niedrigen Digitaliskonzentrationen treten, bis auf eine leichte Verlängerung des Aktionspotentials, keine wesentlichen Veränderungen auf (21,44,56).

Anders bei längerer Exposition und höheren Digitaliskonzentrationen. Hier werden eine Verkürzung des Aktionspotentials, eine Reduktion des Ruhemembranpotentials, ein verlangsamter Phase-0-Anstieg, sowie eine Zunahme der Anstiegsteilheit der Phase 4 verzeichnet. Letzteres tritt besonders bei niedrigen Kaliumkonzentrationen auf und wird für die Zunahme der Automatie verantwortlich gemacht (21,44,56).

- Oszillatorische Nachpotentiale

Bei höheren Kaliumkonzentrationen wird ein weiterer Mechanismus für das Entstehen ektopischer Rhythmen verantwortlich gemacht. Unter dem Einfluß höherer Digitaliskonzentrationen und einem Kaliumspiegel über 4 mmol treten während der Phase 4 vermehrt die bereits im Abschnitt D/I beschriebenen späten oszillatorischen Nachpotentiale auf (11,21,44). Erreicht eine derartige Nachschwankung des Potentials den Schwellenwert, so kann sie zum Auslöser einer Extrasystole werden (9,11,21,22,44,49). Steigt die Kaliumkonzentration aber über 6 mmol an, so verschwinden die oszillatorischen Nachpotentiale wieder (11).

-- Reentry:

- Unter toxischen Digitaliskonzentrationen werden die Unterschiede in der Aktionspotentialdauer von Purkinje und Myokardfasern deutlicher (56). Die Leitungsgeschwindigkeit nimmt in Purkinje Fasern dabei stärker ab als in Myokardfasern (56). Mit diesen Erregungsleitungsunterschieden ist eine wesentliche Voraussetzung für das Auftreten des Reentry-Phänomens erfüllt (s.Kap.D/I).

Weiterhin konnten Gomes et al. 1978 (16) am menschlichen Herzen feststellen, daß sich unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden die Dauer der Refraktärperiode im Ventrikelmyokard verringerte, nicht jedoch im His-Purkinje-System. Hierdurch wird die Zeitspanne, während der ein Reentry auftreten kann, unter Digitalis größer.

- Die unter 1 aufgeführten oszillatorischen Nachpotentiale können nicht nur direkt, sondern auch über eine Störung der Erregungsleitung zu Rhythmusstörungen führen. So werden bei toxischen Digitaliskonzentrationen während dem Auftreten der Nachpotentiale verschiedene Leitungsblockformen, einschließlich des unidirektionalen Blocks beobachtet (49), womit eine der Voraussetzungen für das Reentry gegeben ist.

- Sympathikuswirkung:

Digitalis verstärkt in toxischen Dosen den arrhythmogenen Einfluß des sympathischen Nervensystems. Es ist hierbei im toxischen Dosisbereich sowohl in den prä- wie auch in den postganglionären Fasern des Sympathikus eine erhöhte Aktivität nachweisbar (12,13,56). Der letztlich entscheidende Angriffspunkt ist jedoch bisher unklar (56).

b) Therapeutische Wirkung von Digitalis-

glykosiden bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen:

Im folgenden werden die Erklärungsversuche für diese auf den ersten Blick paradox scheinende Wirkung der Digitalisglykoside angeführt.

M.Rosen et al. vertraten in einem 1975 publizierten Artikel (45) die Meinung, daß der therapeutische Einfluß von Digitalisglykosiden bei ventrikulären Arrhythmien nur durch die Besserung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz erklärt werden könne, während die vagomimetischen Effekte der Glykoside keine Rolle am Ventrikel spielen.

Anderer Meinung nach beruht dieser antiarrhythmische Effekt der Digitalisglykoside am Ventrikel jedoch auf einer indirekten Wirkung, über eine Beeinflussung des autonomen Nervensystems, im Sinne eines gesteigerten Vagotonus oder antiadrenerger Mechanismen (8,17,42,43,56).

Digitalis erhöht mittels direkter Wirkung auf die Barorezeptoren (42) und Chemorezeptoren (56) die elektrische Aktivität im Karotissinus. Folge hiervon ist letztlich eine Zunahme des efferenten Vagotonus (56).

K.Kent et al. (25,26) konnten an nicht-ischämischen und ischämischen Hundeherzen zeigen, daß bei konstanter Herzfrequenz eine Stimulation des cervikalen Vagus zu einer deutlichen Erhöhung der Auslöseschwelle für Kammerflimmern führte. Dieser Effekt beruht auf der muscarinischen Komponente des Vagus (43). Auch am menschlichen Herz konnte die protektive Wirkung eines erhöhten Vagotonus gegen

ventrikuläre Extrasystolen aufgezeigt werden (7). Während man dies anfangs für einen direkten, über cholinerge Nervenfasern vermittelten Effekt des Vagus auf das Herz hielt (26), erkannte man in der Folgezeit, daß dieser Effekt nur bei vorbestehender erhöhter Sympathikusaktivität zum Tragen kam (27,28,43). So konnte, bei vorheriger Blockade des Sympathischen Nervensystems durch Propanolol kein stärkerer antiarrhythmischer Effekt auf den Ventrikel durch zusätzliche vagale Stimulation erzielt werden, als bereits durch die alleinige Sympathikusblockade gegeben war (27,43). Kurz zusammengefaßt kann man also sagen, daß Digitalis die vagale Aktivität erhöht und hierdurch auf direktem und / oder indirektem Weg einen antiarrhythmischen Einfluß auf den Ventrikel ausübt.

II) METHODEN

Die im Rahmen dieser Studie angewandten technischen Methoden, die Datenerfassung, sowie die Ein- beziehungsweise Ausschlußkriterien für die einzelnen Patienten, sind im Kapitel B "Methoden und Patienten" eingehend beschrieben. Sie leisten den generell an klinische Studien gestellten Anforderungen durchweg Genüge. Lediglich bezüglich der Genauigkeit bei der Feststellung der Herzinsuffizienz sind Unsicherheiten möglich.

Die Patienten wurden, soweit möglich und nötig, mit Hilfe von klinischen Untersuchungen, Thoraxröntgenbildern, sowie der Berechnung der Auswurffraktion auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz hin untersucht. Einschränkend ist aber zu sagen, daß vereinzelt die Beurteilung der Herzinsuffizienz nur anhand der klinischen Symptomatik, ohne technische Hilfsmittel, durchgeführt wurde, woraus mögliche Ungenauigkeiten besonders bei niedriggradiger Herzinsuffizienz entstanden sein können. Keine Zweifel bestehen jedoch bei den von uns als herzinsuffizient eingestuften Patienten. Hier lagen der Beurteilung eindeutige klinische Zeichen oder technische Meßwerte zugrunde.

Zur Ermittlung der therapeutischen Wirksamkeit von Digitalisglykosiden auf ventrikuläre Rhythmusstörungen wurden Ansetz- wie auch Absetzversuche durchgeführt. Dies könnte als ein weiterer Nachteil dieser Studie interpretiert werden, da sich die Frage nach der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der beiden Gruppen stellt. Dieser Einwand kann jedoch weitgehend

abgelehnt werden, da die Patientenzahl im Absetzversuch mit 11 von 41 verhältnismäßig klein ist, ein Teil der Patienten des Absetzversuches wegen zu geringer Rhythmusstörungen bei der Bewertung nicht berücksichtigt werden konnte und die in die Bewertung eingegangenen Patienten besonders gekennzeichnet wurden.

Für die Ermittlung einer Änderung der Rhythmusstörungen wurde die Langzeit-EKG-registrierung über 24 Stunden eingesetzt. Diese im Kapitel B ausführlich beschriebene Methode, ist neben der EKG-aufzeichnung unter Ergometerbelastung die gängigste und zur Klassifizierung von Rhythmusstörungen meistgebrauchte.

Bereits durch die Ableitungsdauer von ca. 24 h wird die häufig erwähnte Spontanvariabilität (40,47,58) eingeschränkt. Längere Aufzeichnungen über 48 beziehungsweise 72 Stunden, wie von Morganroth (40) vorgeschlagen, waren im Rahmen dieser klinischen Studie nicht möglich und erschienen uns nicht notwendig. Durch die zusätzliche Verwendung der verhältnismäßig strengen Besserungskriterien von Sami (47) ist eine sichere Beurteilung des Einflusses der Digitalismedikation auf die Rhythmusstörungen der einzelnen Patienten gewährleistet und der Einfluß der Spontanvariabilität weitgehend ausgeschlossen.

III) DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie ist folgendes festzuhalten:

Sowohl mit der Klassifizierung nach Lown, als auch mit Hilfe des Wilcoxontests für Paardifferenzen zeigte sich bei einer statistisch signifikanten Zahl von Patienten eine Besserung der Rhythmusstörungen unter Digitalistherapie. Hierbei konnte eine deutliche Verringerung der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen festgestellt werden. Was die Häufigkeiten von Couplets und ventrikulären Tachykardien angeht, wurde, wie mit dem Wilcoxontest für Paardifferenzen verifiziert, keine signifikante Änderung unter Digitalismedikation beobachtet. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen Gradmans (19) überein. Auch er konnte nur bezüglich der Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen einen therapeutischen Effekt durch Digitalisglykoside beobachten, keine Wirkung jedoch auf komplexere ventrikuläre Rhythmusstörungen, wie Couplets und ventrikuläre Tachykardien.

Wie bei Gradman (19) zeigte sich auch bei uns eine bessere Wirksamkeit der Digitalismedikation bei Patienten ohne vorbestehende Herzinsuffizienz. Dies wird aus den Ergebnissen des Wilcoxontests bei nicht herzinsuffizienten Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Herzinsuffizienz ersichtlich. Die Rhythmusstörungen der Patienten ohne Herzinsuffizienz besserten sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, während bei der herzinsuffizienten Patientengruppe keine signifikante Besserung festgestellt werden konnte. Dies widerlegt die Behauptung, daß Digitalisglykoside nur über

eine Besserung der Herzinsuffizienz therapeutisch auf ventrikuläre Rhythmusstörungen wirken können (46). Vielmehr sprechen diese Zahlen indirekt für die auch von Lown (33) unterstützte Theorie der Wirkung über das autonome Nervensystem, im Sinne eines gesteigerten Vagotonus oder antiadrenerger Mechanismen (8, 17, 42, 43, 56).

Eine weitere interessante Tatsache ergab sich aus dem Vergleich einiger klinischer Daten der Patienten nach Einteilung in die Kategorien "mehr - unveränderte - weniger VES". Es fiel in der gebesserten Gruppe ein hoher Anteil von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (69%) im Vergleich zu dem kleinen Anteil (28%) in der verschlechterten Gruppe auf. Man könnte hieraus folgern, daß besonders bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die beim Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen dringend einer Therapie derselben bedürfen (55), ein Therapieversuch mit Digitalis gerechtfertigt ist. Die erwähnten Zahlen weisen jedoch keine statistische Signifikanz auf. Es sind daher weitere klinisch-prospektive Studien nötig, um diese Frage mit Sicherheit abklären zu können.

Insgesamt zeigte sich in dieser Studie eine Tendenz zur Besserung der ventrikulären Rhythmusstörungen. Sie unterstützt damit die Meinung der Autoren (6,19,33), die den Versuch des Einsatzes von Digitalisglykosiden in der Therapie ventrikulärer Rhythmusstörungen befürworten.

Die Wirksamkeit von Digitalisglykosiden auf ventrikuläre Rhythmusstörungen ist zwar geringer als die vieler anderer Antiarrhythmika, wie beispielsweise Propafenon (Rytmonorm)

(10,29), andererseits haben sie aber keine cardiodepressiven Nebenwirkungen, wie sie bei den meisten Antiarrhythmika (mit Ausnahme des Amiodaron) vorkommen.

E) ZUSAMMENFASSUNG

1) Theoretische Hintergründe

Ventrikuläre Rhythmusstörungen gelten, speziell beim Auftreten komplexer Formen mit Couplets und ventrikulären Tachykardien, sowie bei vorzeitigem Einfall der Extrasystolen in die vulnerable Phase der vorhergehenden Erregung (R-on-T-Phänomen), als prognostisch ungünstiger Faktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes. Dies gilt besonders für Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion und koronarer Herzerkrankung (7,55). Es wird daher zur Zeit empfohlen, in Abhängigkeit von der Klinik des Patienten etwa ab dem Lown-Grad 3 eine prophylaktische Therapie durchzuführen.

Trotz des gelegentlichen Auftretens ventrikulärer Rhythmusstörungen unter Digitalistherapie, besonders bei Überdosierung, vertraten in letzter Zeit einige Autoren die Ansicht, daß Digitalisglykoside gerade bei ventrikulären Rhythmusstörungen auch von therapeutischem Nutzen sein können (6,19,33). Sowohl die Besserung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz (45), als auch ein gesteigerter Vagotonus, sowie antiadrenerge Mechanismen unter Digitalistherapie werden als Erklärung hierfür herangezogen (8,17,42,43,56). Der erhöhte Vagotonus führt seinerseits zu einer Erhöhung der Auslöseschwelle für das Kammerflimmern, wie am Hundeherzen nachgewiesen (25,26), und zeigt eine protektive Wirkung gegenüber ventrikulären Extrasystolen auch am menschlichen Herzen (7).

2) Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wirksamkeit einer Digitalistherapie auf ventrikuläre Rhythmusstörungen bei langzeitiger, nicht akuter Digitalisierung zu überprüfen. Die bereits zu diesem Thema durchgeführten Arbeiten (6,19,33) sollen ergänzt und mittels verbesserter Methoden und strengerer Kriterien kontrolliert werden.

3) Methoden

Es wurden sowohl Digitalisansatz-, wie auch Absetzversuche durchgeführt. Von den insgesamt 41 in die Studie aufgenommenen Patienten nahmen 30 an dem Ansatzversuch, die restlichen 11 am Absetzversuch teil.

Voraussetzung für die Einschleusung in den Ansatzversuch war unter anderem das Vorliegen häufiger ventrikulärer Extrasystolen, für den Absetzversuch eine vorbestehende Digitalismedikation, mit einem Digoxinserumspiegel im therapeutisch wirksamen, jedoch sicher nichttoxischen Bereich.

Das Digitalispräparat wurde unter Beibehaltung einer eventuellen Begleittherapie an beziehungsweise abgesetzt. Bei jedem der Patienten wurde ohne und mit Digitalismedikation je ein 24-h-Langzeit-EKG aufgezeichnet, sowie weitere klinische Daten, insbesondere eine eventuell vorliegende Herzinsuffizienz betreffend, festgehalten.

Um möglichst allen Anforderungen an die Bewertung einer antiarrhythmischen Therapie gerecht zu werden, wurden die Ergebnisse sowohl mittels der Lown-Klassifizierung, als auch zahlenmäßig mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für Paardifferenzen

(46) und schließlich auf der Basis additiver und multiplikativer prozentueller Veränderungen bewertet.

4) Ergebnisse

Im allgemeinen zeichnete sich eine Tendenz zur Besserung der Rhythmusstörungen ab. Die "einfachen" ventrikulären Extrasystolen waren hiervon in der Regel stärker betroffen als die komplexeren Formen, wie ventrikuläre Tachykardien und Couplets, welche unter der Digitalistherapie häufiger vermehrt auftraten.

Bei einem Vergleich der klinischen Daten der "gebesserten", "verschlechterten" und "unveränderten" Patientengruppen fiel ein signifikant niedrigerer Digitalisspiegel der Patientengruppe mit verringerter VT-Zahl gegenüber den Patienten mit vermehrten ventrikulären Tachykardien auf. Weiterhin war ein hoher, aber statistisch nicht signifikanter Prozentsatz an Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Gruppe mit verminderter VES-Zahl zu verzeichnen. Gerade Patienten mit koronarer Herzerkrankung und höheren Lowngraden benötigen aber auch eine effektive Therapie ihrer Rhythmusstörungen (55).

Da die Digitalisglykoside gegenüber anderen Antiarrhythmika (mit Ausnahme des Amiodaron, dessen Verabreichung aber mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist) den Vorteil haben, nicht kardiodepressiv zu wirken, könnte man hieraus einen künftigen Einsatzbereich dieser Medikamentengruppe ableiten. Die Patientenzahl dieser Studie ist jedoch nicht groß genug um diesbezüglich endgültige Aussagen zu treffen. Es sind daher weitere prospektive klinische Studien nötig, um diese Frage mit Sicherheit abklären zu können.

F) ANHANG

KLINISCHE DATEN DER EINZELNEN PATIENTEN

Pat.#	M/F	Ver- such	Alter	Diag- nose	HI	Thera- pie	K ohne Dig.	K mit Dig.	Dig.- spiegel
1	M	An	51	CMP	+	Dyt II	4.3	4.9	1.2
2	M	An	64	KHE,HYP	-	Doc,Ryt	4.1	5.0	1.3
3	M	An	53	KHE	-	Ten	4.7	4.8	1.0
4	F	Ab	70	HYP	+	Mod,Min	4.1	4.5	
5	M	An	55	KHE,HYP	-		3.5		
6	M	Ab	45	VES	-	Fle	4.9	4.9	
7	M	Ab	52	PCC	+	Las	4.1	4.1	
8	F	An	62	KHE,HYP	-	Ten	4.5		1.9
9	F	An	32	CMP	-	Ryt,Mod	4.2		1.1
10	M	Ab	45	KHE,HYP	-		4.8	4.6	0.7
11	M	An	48	CMP	-		4.6	4.2	0.8
12	F	Ab	59	KHE	+			4.4	0.9
13	M	An	53	KHE	+	Ryt	4.3		1.3
14	F	An	46	VES	-		4.1	4.1	0.6
15	M	An	59	VES	-		4.0		
16	M	An	38	KHE	+	Doc	4.3		
17	M	An	39	KLF	-	Ryt	5.1	4.6	1.3
18	M	An	42	KHE	-	Doc,Nat		4.6	0.8
19	F	An	53	VES	-				
20	M	An	58	KLF,HYP	+	Mod	4.5	3.9	1.6
21	M	An	43	KHE	+	Mod	4.0	4.3	0.7
22	M	An	49	KHE,HYP	-	Mex	4.7	4.3	1.2
23	F	An	77	KHE	+	Mod	4.6		1.6

Pat.#	M/F	Ver- such	Alter	Diag- nose	HI	Thera- pie	K ohne Dig.	K mit Dig.	Dig.- spiegel
24	M	Ab	59	KHE	-	Mod	4.1	4.7	2.0
25	M	An	43	KHE,HYP	-	Bel	4.6	4.7	1.5
26	M	Ab	61	KHE,HYP	-		4.4	4.7	1.0
27	F	Ab	58	KHE	+	Doc	4.1	4.2	1.3
28	M	An	63	VES	+		4.2	4.3	0.7
29	M	Ab	61	LUE,HYP	-		4.2	5.4	1.3
30	M	Ab	64	KHE	-	Bel	4.5	4.7	1.6
31	M	An	68	HYP	-	Mod	3.8	4.6	1.3
32	M	An	51	KHE	+	Bel,Mod	4.6	5.2	2.3
33	M	An	48	KHE	+	Doc	4.6	4.5	1.1
34	M	An	77	HYP	-	Dyt H	4.5	3.6	1.0
35	M	An	57	KHE	-	Mod	4.7	4.3	1.0
36	F	Ab	57	KHE,HYP	+	Bel		4.3	0.8
37	M	An	53	KLF	+	Mod	4.7	4.8	1.6
38	M	An	49	KHE	-	Mod	4.8	4.3	0.9
39	M	An	41	KHE	+	Bel,Mod	3.8	3.9	0.8
40	M	An	53	KLF,HYP	+	Mod	4.6		0.7
41	M	An	60	KHE	+	Doc	4.7		1.5

Abkürzungen: M männlich; F weiblich; An Ansetzversuch

Ab Absetzversuch; CMP Cardiomyopathie; Dyt H Dytilide H

HYP Hypertonus; Doc Dociton; Ryt Rytmonorm; Ten Tenormin

Mod Moduretik; Min Minipress; VES nur Vent. Rhythmusstörungen

Fle Flecainide; PCC Pericarditis constr.; Las Lasix

KLF Klappenfehler; Nat Natil; Mex Mexitil; Bel Beloc;

LUE Lungenembolie; HI Herzinsuffizienz

G) Literaturverzeichnis

- (1) Alexander, S., Desai, D.C., Hershberg, P.I.: Clinical significance of ventricular premature beats in an out-patient population. *Am. J. Cardiol.* 29, 250 (1972)
- (2) Allesie, M.A., Bonke, F.I.: Direct demonstration of sinus nodal reentry in the rabbit heart. *Circ. Res.* 44, 557 (1979)
- (3) Antzelevitch, C., Moe, G.K.: Electronically mediated delayed conduction and reentry in relation to "slow responses" in mammalian ventricular conducting tissue. *Circ. Res.* 49, 1129 (1981)
- (4) Bigger, J.T., Goldreyer, B.N.: The mechanism of supra-ventricular tachycardia. *Circulation* 42, 673 (1970)
- (5) Bigger, J.T., Weld, F.M.: Shortcomings of the Lown grading system for observational or experimental studies in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 100, 1081 (1980)
- (6) Blumberg, J.M., Hayes, J.G., Stevens, M., Sullivan, G., Killip, T.: Digitalis in treatment of ventricular extrasystoles in the otherwise normal heart. *Circulation* 48, Suppl. IV, IV-18 (1973)

- (7) Breithardt,G., Seipel,L., Loogen,F.: Häufigkeit, Prognose und Therapie von Herzrhythmusstörungen bei koronarer Herzkrankheit. *Z. Kardiologie*. 67, 1 (1978)
- (8) Corr,P.B., Gillis,R.A.: Role of the vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Circulation* 49, 86 (1974)
- (9) Crane-field,P.F.: Actionpotentials, afterpotentials and arrhythmias. *Circ. Res.* 41, 415 (1977)
- (10) Coumel,P., Leclercq,J.F.: Wirksamkeit von oral verabreichtem Propafenon bei supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien - Erfahrungsbericht über 47 Fälle. In: Schlepper,M., Olsson,B. (Hrsg.), *Kardiale Rhythmusstörungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1983
- (11) Ferrier,G.F.: Digitalis arrhythmias: Role of oscillatory afterpotentials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19, 459 (1977)
- (12) Gillis,R.A.: Cardiac sympathetic nerve activity: Changes induced by ouabain and propranolol. *Science* 166, 508 (1969)

- (13) Gillis, R.A., Quest, J.A.: Neural actions of digitalis. *Ann. Rev. Med.* 29, 73 (1978)
- (14) Gilmour, R.F.Jr., Zipes, D.P.: Electrophysiological characteristics of rodent myocardium damaged by adrenaline. *Cardiovasc. Res.* 14, 582 (1980)
- (15) Gilmour, R.F.Jr., Heger, J.J., Prystowsky, E.N., Zipes, D.: Cellular electrophysiologic abnormalities of diseased human ventricular myocardium. *Am. J. Cardiol.* 51, 137 (1983)
- (16) Gomes, J.A.C., Dhath, M.S., Akhtar, M., Carambas, C.R., Robinson, D.S., Damato, A.: Effects of digitalis on ventricular myocardial and His-Purkinje refractoriness and reentry in man. *Am. J. Cardiol.* 42, 931 (1978)
- (17) Goldberger, A.L., Curtis, G.P.: An "anatomic" classification of antiarrhythmic drugs. *J. Electrocardiology* 15(4), 397 (1982)
- (18) Graboys, T.B., Lown, B., Podrid, P., DeSilva, R.: Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. *Am. J. Cardiol.* 50, 437 (1982)

- (19) Gradman, A.H., Berger, H., Cunningham, M., Harbison, M., Zaret, B.: Effects of oral digoxin on ventricular ectopy and its relation to left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 45, 453 (1980)
- (20) Harrison, D.C., Fitzgerald, J.W., Winkle, R.A.: Ambulatory electrocardiography for diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 294, 373 (1976)
- (21) Hoffman, B.F., Bigger, J.T.Jr.: Digitalis and allied cardiac glycosides. In: Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Gilman, A. (Hrsg.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th edition. New York, Toronto, London: Macmillan Publishing Co., 1980
- (22) Hoffman, B.F., Rosen, M.R.: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* 49, 1 (1981)
- (23) Jahrmärker, H.: Chronische Herzinsuffizienz einschließlich Therapie mit Herzglykosiden. In: Riecker, G. (Hrsg.), *Therapie innerer Krankheiten* (4 Aufl.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1980
- (24) Jelinek, M.V., Lohrbauer, L., Lown, B.: Antiarrhythmic drug therapy for sporadic ventricular ectopic arrhythmias. *Circulation* 49, 659 (1974)

- (25) Kent, K.M., Smith, E.R., Redwood, D.R., Epstein, S.E.: Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influences of heart rate and vagal stimulation. *Circulation* 47, 291 (1973)
- (26) Kent, K.M., Epstein, S.E., Cooper, T., Jacobowitz, D.M.: Cholinergic innervation of the canine and human ventricular conducting system. Anatomic and electrophysiologic correlations. *Circulation* 50, 948 (1974)
- (27) Kolman, B.S., Verrier, R.L., Lown, B.: The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle. Role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation* 52, 578 (1975)
- (28) Kolman, B.S., Verrier, R.L., Lown, B.: The effect of vagus nerve stimulation upon excitability of the canine ventricle. Role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Am. J. Cardiol.* 37, 1041 (1976)
- (29) KU Fu-sheng, Lin Jui-Chin et al.: Beobachtungen zur antiarrhythmischen Wirkung von Rytmonorm. In: Schlepper, M., Olsson, B. (Hrsg.), *Kardiale Rhythmusstörungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1983

- (30) Lown,B., Fakhro,A.M., Hood,W.B., Thorn,G.W.: The coronary care unit. JAMA 199, 156 (1967)
- (31) Lown,B., Wolf,M.: Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation 44, 130 (1971)
- (32) Lown,B., Temte,J.V., Arter,W.J.: Ventricular Tachyarrhythmias: Clinical aspects. Circulation 47, 1364 (1973)
- (33) Lown,B., Graboys,T.B., Podrid,P.J., Cohen,B.H., Stockman,M.B., Gaughan,C.E.: Effect of a digitalis drug on ventricular premature beats. N. Engl. J. Med. 296, 301 (1977)
- (34) Lown,B., Graboys,T.B.: Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. Am. J. Cardiol. 39, 910 (1977)
- (35) Lown,B.: Management of patients at high risk of sudden death. Am. Heart J. 103, 689 (1982)
- (36) Marriott,H.J.L., Conover,M.H.B.: The reentry mechanism. In: Marriott, H.J.L., Conover,M.H.B. (Hrsg.), Advanced concepts in arrhythmias. St.Louis, Toronto, London: Mosby Company 1983

- (37) Mey,C.de, Snoeck,J: Review of the use of digitalis glycosides in ventricular arrhythmias. *Acta Cardiol.* 35, 153 (1980)
- (38) Moe,G.K., Abildskov,J.A.: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.*Am. Heart J.* 58, 59 (1969)
- (39) Moe,G.K., Jalife,J., Mueller,W.J., Moe,B.: A mathematical model of parasystole and its application to clinical arrhythmias. *Circulation* 56, 968 (1977)
- (40) Morganroth,J., Michelson,E.L., Horowitz,L.N., Josephson,M.E., Pearlman,A.S., Dunkman,W.B.: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 58, 408 (1978)
- (41) Pastelin,G., Mendez,R., Moe,G.K.: Participation of atrial specialized conduction pathways in atrial flutter. *Circ. Res.* 42, 386 (1978)
- (42) Quest,J.A., Gillis,R.A.: Effect of digitalis on carotid sinus baroreceptor activity. *Circ. Res.* 35, 247 (1974)

- (43) Rabinowitz, S.H., Verrier, R.L., Lown, B.: Muscarinic effects of vagosympathetic trunk stimulation on the repetitive extrasystole (RE) threshold. *Circulation* 53, 622 (1976)

- (44) Rosen, M.R., Gelband, H., Hoffman, B.F.: Correlation between effects of ouabain on the canine electrocardiogram and transmembrane potentials of isolated Purkinje fibers. *Circulation* 47, 65 (1973)

- (45) Rosen, M.R., Wit, A.L., Hoffman, B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IV. Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of digitalis. *Am. Heart J.* 89, 391 (1975)

- (46) Sachs, L.: Paarweise angeordnete Beobachtungen. In: Sachs, L. (Hrsg.), *Angewandte Statistik*, 5. Auflage. Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; 1978

- (47) Sami, M., Kraemer, H., Harrison, D.C., Houston, N., Shimasaki, C., Busk, R.F.: A New method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 62, 1172 (1980)

- (48) Sasyniuk, B.I., Mendez, C.: A mechanism for reentry in canine ventricular tissue. *Circ. Res.* 28, 3 (1971)

- (49) Saunders, J.H., Ferrier, G.R., Moe, G.K.: Conduction block associated with transient depolarizations induced by acetylcholine in isolated canine Purkinje fibers. *Circ. Res.* 32, 610 (1973)
- (50) Singer, D.H., Baumgarten, C.M., Ten Eick, R.E.: Cellular electrophysiology of ventricular and other dysrhythmias: Studies on diseased and ischemic heart. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 24, 97 (1981)
- (51) Smirk, F.H., Palmer, D.G.: A myocardial Syndrome with particular reference to the occurrence of sudden death and of premature systoles interrupting antecedent T-waves. *Am. J. Cardiol.* 6, 620 (1960)
- (52) Sobel, B.E., Braunwald E.: Cardiac dysrhythmias. In: Isselbacher, K.J., Adams, R.D., Braunwald, E., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D. (Hrsg.), *Harrison's "Principles of internal medicine"*, 9th edition: Mc Graw Hill 1980
- (53) Sung, R.J., Styperek, J.L., Myerburg, R.J., Castellanos, A.: Initiation of two distinct forms of atrio-ventricular nodal reentrant tachycardia during programmed ventricular stimulation in man. *Am. J. Cardiol.* 42, 404 (1978)

- (54) Theisen, K.: Medikamentöse Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen. *Klin. Wschr.* 56, 153 (1978)
- (55) Theisen, K., Jahrmärker, H.: Medikamentöse Behandlung von Extrasystolen und Tachykardien. *Münch. med. Wschr.* 122, 87 (1980)
- (56) Theisen, K.: Glykoside In: Lüderitz, B. (Hrsg.), *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. IX/1: Herzrhythmusstörungen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1983.
- (57) Weiss, T., Lattin, G.M., Engelman, K.: Vagally mediated suppression of premature ventricular contractions in man. *Am. Heart J.* 89, 700 (1975)
- (58) Winkle, R.A.: Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation* 57, 1116 (1978)
- (59) Wit, A.L., Hoffman, B.F., Cranefield, P.F.: Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. I. Return extrasystole in canine Purkinje fibers. *Circ. Res.* 30, 1 (1972)

(60) Wit,A.L., Cranefield,P.F., Hoffman,B.F.: Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. II.Single and sustained circus movement in networks of canine and bovine Purkinje fibers. Circ. Res. 30, 11 (1972)

(61) Zipes,D.P.: Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiologic considerations. In: Braunwald,E. (Hrsg.), Heart Disease, 2nd edition. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1984

L E B E N S L A U F

- 1960 am 9. Februar in München geboren, als Sohn der Kaufleute Michael und Eva B. Brief
- 1966 - 1970 Volksschule in München
- 1970 - 1979 Oskar-von-Miller-Gymnasium, München
- 1979 Abitur am Oskar-von-Miller-Gymnasium
- 1980 - 1984 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München (9 Semester)
- 1984 Doppelstudium Medizin / Zahnmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M
- 1986 Med. Approbation

